

„Quantitative Analyse von im Blut zirkulierender Tumorzellen bei
Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom des Stadium III A
und III B“

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Anja Landsiedel

geboren am 04. August 1981 in Nordhausen

Gutachter

- 1. Prof. Dr. med. Katharina Pachmann**
- 2. Adj. Prof. Dr. med. Reiner Bonnet, M.D. (Bad Berka)**
- 3. PD Dr. med. Angelika Reißig**

Tag der öffentlichen Verteidigung:

04. Juni 2013

Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
BMP	Bone Morphogenetic Protein
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EGF	Epidermal Growth Factor
EGF-R	Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor
EMA	European Medicines Agency
ERCC1	Excision repair cross-complementing 1
ESMO	European Society for Medical Oncology
Fc-Rezeptor	Membranrezeptoren für verschiedene Immunglobulinisotypen
FEV1	Einsekundenkapazität
Gy	Gray
HEA	Human Epithelial Antigen
HRCT	High Resolution CT
LSC	Laser Scanning Cytometer
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
PBS	Phosphate Buffered Saline
PE-Puffer	PBS-Puffer + 5 mmol EDTA
PE	Phycoerythrin
PET	Positronenemissionstomographie
RNA	Ribonucleinsäure
RRM1	Ribonucleotid reductase M1
RT-PCR	Reverse Transkriptase Polymerasekettenreaktion
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TGF	Transforming growth factor
TNM	Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Metastasen
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Zusammenfassung	3
1 Einleitung	6
1.1 Definition des Bronchialkarzinoms	6
1.2 Epidemiologie	6
1.3 Ätiologie	6
1.4 Pathogenese	7
1.5 Einteilungen	8
1.5.1 WHO-Typisierung (histologisch)	8
1.5.2 Stadieneinteilung nach dem TNM-System	9
1.6 Therapieformen	11
1.6.1 SCLC	11
1.6.2 NSCLC	11
1.7 Prognose	13
2 Material und Methoden	15
2.1 Das Patientenkollektiv	15
2.2 Untersuchungsmaterial und Untersuchungszeitpunkt	17
2.3 Materialaufarbeitung	18
2.3.1 Erythrozytenlyse	18
2.3.2 Markierung der Zellen mit HEA-FITC	18
2.4 Die Auswertung mit Hilfe des Laser Scanning Cytometers (LSC)	19
2.5 Das Laser Scanning Cytometer (LSC®)	19
3 Ergebnisse	21
3.1 Der Nachweis im Blut zirkulierender Tumorzellen mittels Laser Scanning Cytometer	22
3.2 Zeitpunkt der Datenerhebung	23

3.3	Die Analyse der Ergebnisse der einzelnen Arme	23
3.3.1	Arm 1: späte, hyperfraktionierte Chemoradiotherapie	23
3.3.2	Arm 2: frühe, hyperfraktionierte Chemoradiotherapie	29
3.4	Die Auswertung der Ergebnisse im Zusammenhang mit dem Tumorstadium	34
3.5	Die Auswertung der Ergebnisse im Zusammenhang mit der Tumorhistologie	38
4	Diskussion	41
4.1	Eine sorgfältige Stadieneinteilung mittels TNM-System ist entscheidend	42
4.1.1	Histologische Tumorsicherung	42
4.1.2	Lymphknotenstatus	42
4.1.3	Tumorstatus und Metastasensuche	42
4.2	Mögliche Ursachen der perioperativen Letalität	44
4.2.1	Das Alter der Patienten	44
4.2.2	Die präoperative Behandlung	46
4.2.3	Das Zellzahlverhalten zirkulierender Tumorzellen	48
4.3	Zirkulierende Tumorzellen - prädiktiver und prognostischer Faktor	53
4.4	Proteine, Enzyme und andere Biomarker als weitere Prognosefaktoren	55
4.5	Therapiemöglichkeiten bei älteren und multimorbiden Patienten	56
4.6	Therapieansatz auf Rezeptorebene	57
5	Literaturverzeichnis	61
6	Anhang	70
6.1	Therapiepläne der Lucas M.D. Studie mit dem Amendment 5	70
6.2	Zusätzliche Diagramme	71
6.3	Danksagung	72
6.4	Lebenslauf	73
6.5	Ehrenwörtliche Erklärung	74

1. Zusammenfassung

Das Bronchialkarzinom ist nicht nur eine der häufigsten Krebserkrankungen des Menschen, sondern auch mit einer schlechten Prognose und Überlebenszeit bei Diagnosestellung verknüpft. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit versucht, die Zahl der im Blut der jeweiligen Patienten zirkulierenden Tumorzellen in Abhängigkeit von der Therapie zu bestimmen und zu untersuchen ob diese Zellen einen Einfluss auf die Metastasenbeziehungsweise Rezidivbildung haben.

Ebenso wie Tumorzellen in den Lymphknoten können bereits zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors im Blut zirkulierende Tumorzellen nachgewiesen werden. Der Nachweis solcher im Blut zirkulierender Tumorzellen ist von besonderer Bedeutung, da das Blut und seine Bestandteile dynamische Prozesse widerspiegeln. Man geht davon aus, dass Tumorzellen am ehesten während des Tumorwachstums und Tumorprogresses nachgewiesen werden können. Damit kann die Zu- oder Abnahme der Zahl im Blut zirkulierender Zellen möglicherweise neben einer Aussage zur Prognose auch eine Beurteilung des Therapieerfolgs, sowie einen frühzeitigen Nachweis von Metastasen ermöglichen.

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten, die randomisiert zwei unterschiedlichen Behandlungsarmen (Arm 1 mit später hyperfraktionierter Chemoradiotherapie und Arm 2 mit früher hyperfraktionierter Chemoradiotherapie) zugeordnet worden waren, auf den Einfluss dieser unterschiedlichen Therapiemodalitäten, auf die Zahl zirkulierender Tumorzellen und die Korrelation zum rezidivfreien Überleben untersucht.

Das Zellzahlverhalten im Arm 1

Im Arm 1 sank die Zahl zirkulierender Tumorzellen zunächst unter der Chemotherapie ab und stieg danach unter der Radiochemotherapie bis zum Zwischenstaging 2 wieder an. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zellzahlanstieg zum Zeitpunkt des Zwischenstaging 2 und der Progredienz der Erkrankung ($p=0,049$). Das bedeutet der Anstieg der Zellzahlen durch die Radiotherapie scheint bedeutsam für das nachfolgende Metastasierungsverhalten zu sein, unabhängig von den weiteren therapeutischen Eingriffen wie der nachfolgenden Operation.

Das weitere Verhalten der Zellzahlen im Verlauf der Folgeuntersuchungen ergab keinen signifikanten Zusammenhang mit der Prognose. Jedoch fiel beim Vergleich der Zellzahlverläufe der Patienten, die rezidierten mit denen, die eine komplette Remission aufwiesen ein Unterschied auf: alle Patienten, die in kompletter Remission verblieben, zeigten zwischen den Folgeuntersuchungen 3 und 9 keinen Anstieg beziehungsweise einen Anstieg mit anschließend raschen Abfall der Zellzahl. Während bei den progredienten Patienten die Zellzahl zu diesen Zeitpunkten stark anstieg und auf einem hohen Niveau blieb.

Das Zellzahlverhalten in Arm 2

Im Arm 2 der Lucas M.D. Studie zeigt sich ebenfalls ein Anstieg der Zahl der im Blut zirkulierenden Zellen bei und nach der Radiochemotherapie. Dies ist im Arm 2, auf Grund des zeitlich veränderten Therapieregimes, der Zeitpunkt des Zwischenstagings 1.

Dieser Zellzahlanstieg war mit der Progression signifikant korreliert ($p=0,005$). Alle 7 Patienten, die zu diesem Zeitpunkt einen Anstieg der Zellzahl zeigten, erlitten ein Rezidiv.

Unterschiede im Überleben zwischen den zwei Therapiearmen:

Die mediane Überlebenszeit im Arm 1 lag mit 450 Tagen 118 Tage über der des Armes 2. Im Arm 1 verstarben 26% der Patienten an der Operation, im Arm 2 verstarb kein Patient im Zusammenhang mit der Operation. Damit hatte die Reihenfolge der präoperativen Therapie Einfluss auf den Ausgang der Operation. Möglicherweise führte die präoperative Radiochemotherapie u.a. zu solch akuten Gewebeveränderungen, dass es intraoperativ vermehrt zu Blutungen, Organversagen und Infektionen kam, woran ein Teil der Patienten verstarb. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die in kompletter Remission verblieben, einen starken Abfall der Zellzahl zum Zeitpunkt des 3. oder des 6. Monats der Nachbeobachtung zeigten und danach konnte kein erneuter Anstieg der Zellzahl bis zur 9. Kontrolluntersuchung gemessen werden. Die Patienten im Arm 1, bei denen später ein Rezidiv auftrat, zeigten einen frühzeitigen Wideranstieg der Zellzahl. Diese Überwachung könnte dazu dienen, die Behandlungsschemata zu modifizieren. Da aus den Daten hervorgeht, dass es durch die Chemotherapie zu einem Abfall der Zahl zirkulierender Tumorzellen kommt und durch die Chemoradiotherapie wieder zu einem Anstieg, und dass dieser Anstieg mit einem Rezidiv beziehungsweise mit einer Progression korreliert, sollte der Bedeutung dieses Phänomens weiter nachgegangen werden. Warum allerdings Patienten, die diese

Zellzahlerhöhung dann aber anschließend einen Abfall der Zellzahl zeigten, in kompletter Remission blieben, ist noch unklar.

Die Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Tumorstadium wurden in dieser Arbeit bestätigt. Die Patienten im Stadium IIIA lebten im Median 87 Tage länger als im Stadium IIIB. Jedoch fiel im Arm 2 eine Besonderheit auf: hier lebten die Patienten in Stadium IIIB länger als in Stadium IIIA. Dieses Ergebnis könnte mit dem Patientenalter erklärt werden, denn in diesem Therapiearm waren im Stadium IIIA mehr ältere Patienten als im Stadium IIIB, so dass sich daraus eine Verzerrung ergibt.

Es konnte auch bestätigt werden, dass der histologische Karzinomtyp von prognostischer Bedeutung ist. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom wiesen in 25% eine komplette Remission auf, die mediane Überlebenszeit lag bei 318 Tagen und 29% verstarben im Zusammenhang mit der Operation. Im Gegensatz wiesen 50% der Adenokarzinompatienten eine komplette Remission auf, die Überlebenszeit lag mit 466 Tagen deutlich über der der Plattenepithelkarzinompatienten und nur 17% der Patienten mit Adenokarzinom verstarben im Zusammenhang mit der Operation.

Um die Zahl der Patienten zu senken, die im Zusammenhang mit der Operation versterben, könnte eine Optimierung eventuell in Zukunft mit Hilfe der Kombination aus 3D-/4D-Radiotherapie, der Verbesserung der Navigationsmöglichkeiten oder der atemgesteuerten Applikation der Radiotherapie ermöglicht werden.

Bei Ansätzen für weitere Studien dieser Art sollte immer ein besonderes Augenmerk auf einer Verbesserung des Gesamtüberlebens mit möglichst hoher Lebensqualität liegen, und nicht allein ein um einige Monate verlängertes Leben, unter Qualen in sterilen weißen Zimmern.

1 Einleitung

1.1 Definition des Bronchialkarzinoms

Der Begriff „Bronchialkarzinom“ steht in der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (Ziffer 162, 163 und 197 der ICD) für alle bösartigen Neubildungen der Trachea, der Bronchien und der Lunge.

1.2 Epidemiologie

Lungenkarzinome zählen zu den häufigsten Krebserkrankungen weltweit.

Nach den Datenlagen des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. wurden in Deutschland im Jahr 2004 insgesamt 46200 Neuerkrankungen geschätzt.

Das Bronchialkarzinom ist die Tumorerkrankung, die am häufigsten zum Tode führt. Nach Angaben des deutschen statistischen Bundesamtes verstarben im Jahr 2005 40641 Menschen an Lungenkrebs. Dies trifft sowohl für das männliche, als auch für das weibliche Geschlecht in der Bundesrepublik zu. Wobei man weltweit eine steigende Inzidenz bei Frauen, bei annähernd gleicher Neuerkrankungsrate beim männlichen Geschlecht verzeichnet.

Das Verhältnis von erkrankten Männern zu erkrankten Frauen in der deutschen Bevölkerung ist 3:1.

Besonders gehäuft tritt das Lungenkarzinom im Alter von 55 bis 60 Jahren auf, Patienten unter 40 Jahre sind mit weniger als 5% selten vertreten. (Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.)

1.3 Ätiologie

Bei der Entstehung des Lungenkrebses können zahlreiche Faktoren eine Rolle spielen:

1.) genetische Disposition:

Bei Personen bei denen bei einem Elternteil ein Bronchialkarzinom aufgetreten ist, steigt das Erkrankungsrisiko um das 2-3fache verglichen mit der Normalbevölkerung.

2.) Karzinogene:

a) umweltbedingte Karzinogene: Hierzu zählen zum Beispiel Passivrauchen (erhöht das Risiko um den Faktor 2-3) und Verkehrs- und Industrieabgase

b) berufliche Karzinogene: Durch berufliche Exposition entstehen ca. 5% aller

Bronchialkarzinome. Asbest ist das häufigste berufliche Karzinogen, das zu Lungenkrebs führt. (Schmoll et al., 2008)

c) Zigarettenkonsum: Die Inhalation von Zigarettenrauch ist mit 90 % die häufigste Ursache für die Entstehung eines Tumors in den Atemwegen.

Treten dann noch mehrere Risikofaktoren gemeinsam auf, potenzieren sie sich diese Faktoren.

Auch das Rauchen von „Light“-Produkten führt nicht zu einer Verringerung des Karzinomrisikos, denn der nikotinabhängige Raucher inhaliert, um die entsprechende Menge Nikotin zu erhalten, besonders oft und mit tieferen Zügen. (Boffetto P et al., 1999, Jäckel KH, 2000, Nackerts L et al., 2002)

1.4 Pathogenese

Wie unter 1.3 erwähnt, gibt es verschiedenste Ursachen, die zu einem Bronchialkarzinom führen können, aber nicht müssen. Hierzu sind weitere Schritte und Voraussetzungen im Organismus erforderlich.

Anhand von Sputumanalysen bei Rauchern konnte eine langsame Entstehung des Karzinoms gezeigt werden. Dies kann bis zu 15 Jahre dauern. Dabei kommt es auf dem Boden von Plattenepithelmetaplasien und Dysplasien zu einer Entstehung eines Carcinoma in situ. Das daraus entstehende Karzinom nimmt im Laufe der Zeit an Invasivität zu.

Erst spät kommt es zu unspezifischen Symptomen, wie zunehmende Schleimexpektoration, Hämoptoe, Dyspnoe oder zu einer Rekurrensparese. Einer der ersten Schritte in der Stufendiagnostik zur Sicherung und Klassifizierung des Tumorzelltypes ist die Gewinnung von zytologisch und histologisch verwendbarem Material mittels Bronchoskopie.

Methoden der Materialgewinnung können sein:

- Spülzytologie
- Katheterbiopsie
- Transbronchiale Nadelaspiration
- Endobronchiale Biopsie
- Transbronchiale Biopsie
- Bürstenabstrich
- Bronchoalveoläre Lavage

1.5 Einteilungen

1.5.1 WHO-Typisierung (histologisch)

1. Kleinzelliges Bronchialkarzinom = „small cell lung cancer“ = SCLC (20% der Fälle)
2. Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom = „non-small cell lung cancer“ = NSCLC (80% der Fälle).

Dies unterteilt sich wieder in (Berger et al., 2002):

a) Plattenepithelkarzinom (ca. 35%)

- weitere Variante: spindelzelliges Karzinom

90% der Plattenepithelkarzinome sind zentral in den Lappen-, Segment-, oder Subsegmentbronchien gelegen.

b) Adenokarzinom (ca. 35%)

- azinäres Adenokarzinom

- papilläres Adenokarzinom

- bronchoalveoläres Adenokarzinom

Es entsteht häufig im Zusammenhang mit einer Raucheranamnese. 75% dieses Karzinomtyps sind peripher lokalisiert. Dadurch lässt sich ein Bronchusabbruch der Schleimhaut meist nicht nachweisen. Eine Sonderform, das bronchioloalveoläre Adenokarzinom, wächst meist multifokal und multilokulär und weist nur geringe Gefäß- und Stromaeinbrüche auf und ist damit häufig komplett resezierbar, was die sehr gute 5-Jahresüberlebensrate von 95% belegt.

Mittlerweile hat das Adenokarzinom in vielen Ländern das Plattenepithelkarzinom als häufigster Lungentumor abgelöst.

c) Großzelliges Bronchialkarzinom (ca. 10%)

- großzelliges Karzinom mit Riesenzellen

- hellzelliges Karzinom

Es sind häufig große, periphere Tumore, die aber auch Bronchien mit einbeziehen können. Das Wachstum des Tumors in Pleura, Brustwand und Nachbarorgane ist häufig.

d) Sonderformen

- adenosquamöses Karzinom
- adenoid-zystisches Karzinom
- mukoepidermoides Karzinom
- Mischtumore

1.5.2 Stadieneinteilung nach dem TNM-System

Neben der histologischen Einteilung ist auch eine klinische Klassifikation möglich. Als Grundlage für das, für die Therapieentscheidung wichtige TNM-System gelten drei wichtige Komponenten:

T: Tumorausdehnung

N: Lymphknotenstatus

M: Metastasen in anderen Gebieten oder Organen

Zum besseren Verständnis sollen die nachfolgenden Tabellen über die Definition des TNM-Systems beim Lungenkarzinom und die daraus folgende Stadiengruppierung beitragen (nach Schmoll et al., 1999).

Stadium	TNM		
Okkultes Stadium	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Stadium IIIB	T1-3	N3	M0
	T4	N0-3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 1.0: Stadieneinteilung des Bronchialkarzinom nach dem TNM-Systems (nach Schmoll et al., 1999)

T-Stadium	Definition
Tx	Positive Zytologie, Tumorgöße nicht bekannt
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumordurchmesser < 3 cm, keine Invasion des Hauptbronchus
T2	Durchmesser >3 cm oder Invasion des Hauptbronchus, mehr als 2 cm distal der Carina; Invasion der Pleura viszerale: partielle Atelektasen oder obstruktive Bronchitis
T3	Invasion von Brustwand, Zwerchfell, Perikard oder der Pleura mediastinalis oder Involution des Hauptbronchus innerhalb 2 cm distal der Carina oder Totalatektase der Lunge
T4	Invasion von Mediastinum, Herz, Großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina, Tumormetastase im gleichen Lungenlappen oder maligner Pleuraerguss

Tabelle 1.1: T - Primärtumor in der Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms nach dem TNM-Systems (nach Schmoll et al., 1999)

N-Stadium	Definition
N1	Intrapulmonale Lymphknoten (gleicher Lungenlappen), peribronchiale Lymphknoten, ipsilaterale hiläre Lymphknoten
N2	Ipsilaterale mediastinale Lymphknoten, subcarinale Lymphknoten
N3	Kontralaterale mediastinale Lymphknoten, kontralaterale hiläre Lymphknoten, Skalenus- und supraklavikuläre Lymphknoten

Tabelle 1.2: N - regionäre Lymphknoten in der Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms nach dem TNM-Systems (nach Schmoll et al., 1999)

M-Stadium	Definition
M0	Nicht nachweisbare Metastasen
M1	Nachweisbar

Tabelle 1.3: M - Fernmetastasen in der Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms nach dem TNM-Systems (nach Schmoll et al., 1999)

Da kleinzellige und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome bei Erkennung der Krankheit häufig schon metastasiert sind, werden sie überwiegend nach dem in Tabelle 1.0 beschriebenen TNM-System eingeteilt, aber auch, besonders in älteren Darstellungen nach folgender Einteilung untergliedert:

- very limited disease (Stadium I nach TNM):
T1 oder T2 ohne ipsilaterale hiläre Lymphknotenmetastasen

- limited disease (Stadium I bis III):
 Befall eines Hemithorax mit oder ohne
 - ipsilaterale hiläre Lymphknotenmetastasen
 - ipsi- oder kontralaterale mediastinale Lymphknotenmetastasen
 - Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
 - Pleuraerguss
- extensive disease (Stadium IV):
 alle die nicht limited disease sind

1.6 Therapieformen

1.6.1 SCLC

Da sich diese Arbeit nur mit dem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs beschäftigt, soll die Therapie des kleinzelligen Vertreters nur umrissen werden.

Die Therapie der Wahl für das kleinzellige Bronchialkarzinom ist primär die Radio-/ Chemotherapie. Die genauen Therapieschemata richten sich nach der Schwere der Erkrankung (Stadien nach TNM-System), und beinhalten entweder Polychemotherapie und Bestrahlung oder beim expansiven Befall die unimodale Therapie nach dem ACO-, CEV- oder PE-Schema.

1.6.2 NSCLC

Die Therapie des NSCLC richtet sich nach dem in Tabelle 1.0 beschriebenen Tumorstadium. Wird das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom nicht behandelt, aus welchen Gründen auch immer führt dies unweigerlich zum Tod.

30 % aller nicht-kleinzelligen Lungentumoren befinden sich im Stadium I und II (Mountain et al., 1997). Daher wird bei einem großen Teil der Fälle dieser Tumortyp operativ, mit kurativer Zielsetzung therapiert.

Das Stadium IA wird in erster Linie operativ behandelt. Zu den chirurgischen Standardverfahren, gleich welches Stadium, zählen die Pneumonektomie, die Lobektomie und die organerhaltende Manschettenresektion. Dabei wird nur das befallene Bronchusstück manschettenartig entfernt. Nach Erhalt des Schnellschnittergebnisses wird eine Anastomose zwischen den tumorfreien Resektionsränder hergestellt.

Ziel aller operativen Maßnahmen ist die R0-Resektion aller tumortragenden Strukturen einschließlich der Lymphknoten mit ausreichendem Sicherheitsabstand.

Eine adjuvante Chemotherapie weist nach Pignon et al. (2006) im Stadium IB keinen signifikanten Überlebensvorteil auf und hat im Stadium IA sogar einen nachteiligen Effekt auf das Überleben. Dennoch kann man an die operative Entfernung des Tumors im Stadium IB eine platinhaltige Kombinationschemotherapie anschließen. Jedoch sollte dies immer nach Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen.

Eine Bestrahlung im Stadium I findet nur bei Patienten, die zum Beispiel auf Grund von kardio-vaskulären Störungen nicht operiert werden können Anwendung.

Dabei wird die Strahlentherapie in der Megavoltechnik mit einer Dosis von 50-60 Gy angewendet. Sie erreicht aber nicht die Ergebnisse einer Operation.

Die Bestrahlung ist ebenfalls sehr hilfreich in der symptomatischen und palliativen Therapie (z. B. zur Linderung von Atemnot bei stenosierenden Prozessen, oberer Einflusstauung, Plexusinfiltration sowie bei Hirn-, Haut- und Skelettmetastasen).

Eine adjuvante platinhaltige Kombinationschemotherapie wird neben der Operation im Stadium II angewendet.

Da eine sichere R0-Resektion auf Grund des lokal fortgeschrittenen Wachstums im Stadium III nicht möglich ist, kommt die so genannte „multimodale“ Therapie zum Einsatz. Hierbei unterscheidet man zwischen Induktionschemotherapie mit anschließender simultaner Chemo-Radiotherapie und einer Chemo-Radiotherapie mit nachfolgender Konsolidationschemotherapie.

Auch eine Trimodalitätentherapie aus Chemotherapie, Radiatio und Operation ist möglich. In Studien wird durch eine solche so genannte neoadjuvante Therapie versucht eine Verbesserung der Lebenserwartung zu erreichen.

Unter neoadjuvanter Therapie versteht man eine systemische Therapie vor einer Operation.

Die Gründe, warum man eine solche Therapie anwendet, sind vielfältig. Zum einen erzeugt man dadurch eine Verkleinerung der Tumormasse, zum anderen ein besseres Ansprechen auf die nachfolgende Therapie und zum Beispiel eine bessere Operabilität.

Jedoch ist häufig ab dem TNM-Stadium III B nur noch eine palliative Therapie möglich.

Dazu zählen Behandlungsmaßnahmen wie Chemotherapie (u.a. zur Tumorreduktion), bronchoskopische Verfahren (Lasertherapie, Stenteinlage), Bisphosphonate bei Knochenmetastasen und eine ausreichend hohe Schmerztherapie.

1.7 Prognose

Weist ein Patient Erstsymptome, wie Hämoptysen, Dyspnoe oder eine Rekurrensparese auf, so liegt seine 5-Jahreseüberlebensrate bei ca. 10% (Schmoll et al. 1999). Wird allerdings ein Rundherd ohne Symptome zum Beispiel als Zufallsdiagnose entdeckt, kann sie 50-60% betragen.

Die Prognose ist stadienabhängig, im Stadium IA beträgt das 5-Jahresüberleben 75-80%, im Stadium IIIA 15-40% und im Stadium IIIB 5%. Die 5-Jahresüberlebensrate bei Vorliegen von Fernmetastasen liegt unter 1%. Eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit wird bei operablem Befund erreicht (Depierre et al., 2002; Le Chevalier et al., 1991; Mountain CF, 1997; Saunders M, 1999).

Zu den klinischen Prognosefaktoren werden bestimmte Patientenmerkmale gezählt. Neben Tumorstadium und –ausbreitung spricht das männliche Geschlecht, höheres Alter und eine Nicht-Plattenepithelkarzinomhistologie für eine schlechte Prognose. Die Ursache dafür ist ein erhöhtes operatives Mortalitätsrisiko im Alter und die erhöhte Metastasierungstendenz von Nicht-Plattenepithelkarzinomen. Diese Faktoren gelten nur bei resektierten Patienten.

Bei nicht-resektablen Patienten hingegen sind andere Prognosefaktoren entscheidend. Für eine schlechte Prognose sprechen ein männliches Geschlecht, eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase, Symptome die auf Metastasen zurückzuführen sind, ein reduzierter Allgemeinzustand (z.B. nach Karnofsky) und ein prätherapeutischer Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten von mehr als 10% (Schmoll et al., 1999).

Um die Prognose zu verbessern setzt man immer mehr auf die Erforschung von Biomarkern. Sie werden im Idealfall vom Tumor selbst gebildet und könnten so zur Früherkennung dienlich sein. In Zukunft könnte ihr Verlauf Veränderungen im Tumor anzeigen und zur Therapieentwicklung beitragen. Solche Biomarker sind zum Beispiel die Tumorsuppressor-Gene und gelten als Marker für eine erhöhte Malignität, auch Zellproliferationsindikatoren wie c-Myc, K-ras und verschiedene Cycline können zur Malignitätsbeurteilung herangezogen werden. Auch im Blut zirkulierende Tumorzellen können als Biomarker angesehen werden. Sie sind vom Tumor freigesetzte Zellen, die die Möglichkeit haben sich an anderer Stelle festzusetzen, zu wachsen und Metastasen bilden. Da für die Prognose nicht nur das Stadium des Karzinoms entscheidend ist, sondern auch die Fähigkeit zur Metastasenbildung sind all diese Biomarker Gegenstand der Forschung. Auch die Therapie des Bronchialkarzinoms und das Erreichen einer möglichst langen progressionsfreien Überlebenszeit wird in zahlreichen Arbeiten thematisiert.

Die Änderung, der im Blut der jeweiligen Patienten zirkulierenden Tumorzellen in Abhängigkeit von der Therapie und den Einfluss dieser Zellen auf die spätere Metastasen- bzw. Rezidivbildung sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Ist es möglich, mit Hilfe ihres quantitativen Verlaufes Rückschlüsse auf die Therapie ziehen? Welchen Einfluss hat welche Therapie? Steht die Zellzahl im Zusammenhang mit der Prognose und wenn ja, in welchem? Im folgendem wurde versucht, diese Fragen zu beantworten.

2 Material und Methoden

2.1 Das Patientenkollektiv

Untersucht wurde das Blut von 46 Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom im Zeitraum von 3 Jahren (2002 bis 2005).

Das Patientenkollektiv besteht aus 41 Männern und 5 Frauen im Alter von 40 bis 70 Jahren. An Hand der Altersverteilung in der Abbildung 2.0 lässt sich erkennen, dass der Altersgipfel zwischen 61 und 65 Jahren liegt.

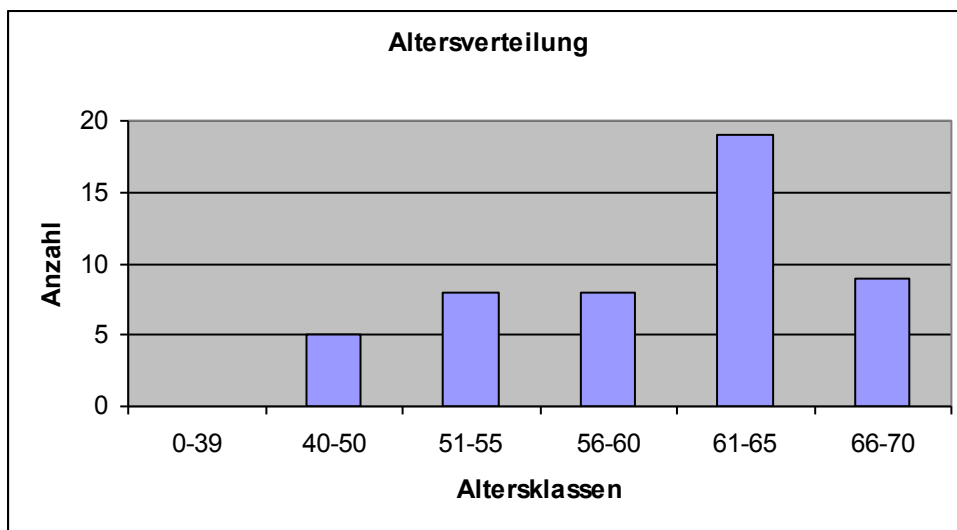


Abb. 1.0: Alterverteilung des untersuchten Patientenkollektivs

Die Patienten, deren Blutuntersuchungsergebnisse Grundlage dieser Arbeit ist, waren Teil der Lucas M.D. Studie mit dem Amendment 5. Dabei handelt es sich um eine randomisierte Phase III-Studie zur multimodalen Induktionstherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium III, das bedeutet Patienten mit histologisch gesichertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom in den klinischen Stadien IIIA und IIIB nach der WHO entsprechend der aktualisierten Fassung von 1997 (T_{1-2}/N_2 , T_3/N_{1-2} und T_{1-4}/N_3 immer M_0).

Das primäre Zielkriterium der Studie war das Gesamtüberleben, sekundär waren progressionsfreies Überleben (nach 1, 2 und 5 Jahren), Remissionsrate, sekundäre Operabilitätsrate, Resektabilitätsrate und die therapiebedingte Toxizität, Morbidität und Mortalität.

In diese Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum 2002 bis Mai 2005 an einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom erkrankten, sich in der Zentralklinik Bad Berka behandeln ließen und zur Blutuntersuchungen im Zusammenhang mit dieser Studie ihre Zustimmung gaben.

Von dieser Untersuchung ausgeschlossen wurden alle Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinom, und solche Patienten, von denen nicht in genügender Menge auswertbares Material vorhanden war.

Alle in die Studie aufgenommenen Erkrankten wurden klinisch in zwei Gruppen randomisiert, welche mit der selben neoadjuvanten Therapien, nur in unterschiedlicher Reihenfolge behandelt wurden. Das heißt es wurde eine initiale Radiochemotherapie einer verzögerten Radiochemotherapie gegenübergestellt.

Die erste Gruppe, der „Arm 1“, die späte, hyperfraktionierte Chemoradiotherapiegruppe, erhielt zwei Zyklen einer alleinigen Polychemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel entsprechend dem Therapieprotokoll:

- 225 mg/m² Paclitaxel als intravenöse Infusion über drei Stunden
- Carboplatin Target-AUC=6 (nach Calvert) als 30-Minuten-Infusion am Tag 1 (nach Ende der Paclitaxel-Infusion)
- Wiederholung am Tag 22 und 43

Bei gutem Ansprechen wurde ein weiterer Zyklus appliziert.

Anschließend erfolgte ein Block simultaner Chemoradiotherapie nach folgendem Therapieschema:

- 50 mg/m² Paclitaxel i.v. über drei Stunden am Tag 1, 8, 15
- Carboplatin Target-AUC=2 (nach Calvert) als 30-Minuten-Infusion am Tag 1, 8, 15 (eine vierte Applikation am Tag 22 ist unter Beachtung der hämatologischen und nichthämatologischen Toxizität möglich)
- Die Bestrahlung erfolgt zweimal täglich mit einer Dosis von jeweils 1,5 Gy 5 Tage die Woche

Dass heißt, es wurde die Strahlentherapie hyperfraktioniert akzeleriert mit 2 mal 1,5 Gy pro Tag an fünf Tagen der Woche verabreicht und dabei die Chemotherapie einmal pro Woche weitergeführt.

Danach wurde der Tumor operativ entfernt.

Im „Arm 2“, der frühen, hyperfraktionierten Chemoradiotherapiegruppe, wurde die Behandlung zeitgleich mit Chemo- und Strahlentherapie nach dem gleichen oben genannten Therapieschema begonnen. Die Bestrahlung erfolgt wie beim Arm 1. Anschließend erhalten die Patienten 2 bis 3 Kurse alleiniger Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin. Auch hier erfolgte im Anschluß die Tumoresektion.

Bei beiden Therapiearmen erfolgte vor einem operativem Eingriff ein Thorax-Computertomogramm (CT) zur Therapieergebnisdokumentation und ggf. eine ergänzende Ausbreitungs- und Funktionsdiagnostik, sowie nach jedem Therapieabschnitt ein Zwischenstaging, welches eine gründliche Untersuchung und Blutwertkontrollen beinhaltete. Als Operationsverfahren zur Tumoresektion wurden Lobektomie, Bilobektomie und Pneumonektomie mit radikaler intrathorakaler Lymphadenektomie angewendet. Dabei wurden, wenn erforderlich, auch befallene benachbarte Strukturen entfernt, wobei eine Minimierung der Lungenparenchymreduktion angestrebt wurde.

2.2 Untersuchungsmaterial und Untersuchungszeitpunkt

Eine Beobachtung, Beurteilung und statistische Auswertung der Zahl an tumorverdächtigen Zellen im untersuchten Blut konnte bei 43 Patienten erfolgen. Bei den restlichen 3 Patienten des Patientenkollektives war eine vollständige Datenerhebung aus gesundheitlichen oder terminlichen Gründen nicht möglich und damit waren die Werte für eine kontinuierliche Auswertung unzureichend. Von diesen 43 untersuchten Patienten befanden sich 20 zum Randomisierungszeitpunkt im Stadium IIIA und 23 im Stadium IIIB.

Das Blut wurde in einem mit EDTA beschichteten Röhrchen abgenommen. Dies wurde im Labor der Zentralklinik Bad Berka durchgeführt.

Die Entnahme von circa 3 ml Blut erfolgte zu den festgesetzten Zeitpunkten:

1. vor Therapiebeginn
2. vor jeder neuen Therapie (bis zu 3 Zwischenstaging mit jeweils erfolgten Blutentnahmen)
3. vor der OP
4. nach der OP (meist 72 Stunden danach)
5. 3. Follow up (Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten)
6. 6. Follow up (Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten)
7. 9. Follow up (Kontrolluntersuchung nach 9 Monaten)
8. 12. Follow up (Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten)
9. 18. Follow up (Kontrolluntersuchung nach 18 Monaten)
10. 24. Follow up (Kontrolluntersuchung nach 24 Monaten)

Da die Patienten zum einen zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den 3 untersuchten Jahren erkrankten und randomisiert wurden und zum anderen aus unterschiedlichen Gründen nicht alle Blutentnahmetermine von ihnen regelmäßig eingehalten wurden, lagen nicht von allen Patienten alle 10 zu untersuchenden Blutproben vor. Die häufigsten Blutwerte konnten zur

Radomisierung, zum Zwischenstaging 1 und 2, post-operativ und zu den ersten Nachsorgeuntersuchungen analysiert werden.

2.3 Materialaufarbeitung

2.3.1 Erythrozytenlyse

Zur Lyse der Zellen wurde 1 ml des entnommenen Vollblutes mit 9 ml Erythrozytenlysepuffer in einem 15 ml-Röhrchen vermischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Dieses Gemisch wurde zentrifugiert (10 min., 14°C, 1200U/min, Hettich Universal 30 RF), der Überstand verworfen und das Zellpellet wurde in 500 µl Gemisch aus 500 ml PBS-Puffer und 2 mmol EDTA gelöst.

2.3.2 Markierung der Zellen mit HEA-FITC

Das gelöste Pellet wurde als erstes mit 30 µl FcR-Blocking Reagenz (Miltenyi Biotec, Gladbach) versetzt. Dieser Schritt wurde durchgeführt um unspezifische Bindungen der verwendeten Antikörper an Fc-Rezeptor exprimierenden Zellen zu verhindern.

Als nächstes wurden 15 µl HEA-FITC (Miltenyi Biotec, Gladbach) dazu gegeben. Das sind Antikörper gegen menschliche Zellen epithelialen Ursprungs. Da das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom ebenfalls epithelialen Ursprungs ist, zeigen diese Antikörper ebenso eine Affinität zu den vom Tumor ins Blut ausgeschwemmten, frei zirkulierenden Zellen. Diese Zellen erscheinen, aufgrund der Farbmarkierung der Antikörper im Laser Scanning Cytometer (LSC) grün fluoreszierend.

Zusätzlich wurden 2,5 µl CD45-PE (Miltenyi Biotec, Gladbach) zugesetzt. Dieser mit PE konjugierte Antikörper ist gegen CD45-Antigene auf menschlichen Leukozyten gerichtet. Tumorzellen können von den verbliebenen, CD45-markierten, Blutzellen durch ihre Fähigkeit den Fluoreszenzantikörper gegen epitheliale Oberflächenantigene zu binden, unterschieden werden.

Das Gemisch ließ man für 15 Minuten im Kühlschrank inkubieren. Nach dieser Zeit wurden 480 µl PBS-EDTA-Puffer hinzu pipettiert. Danach konnte ein Teil der Probe auf einen Objektträger aufgetragen werden, um im LSC die Zellzahl bestimmen zu können (Abschnitt 2.4).

2.4 Die Auswertung mit Hilfe des Laser Scanning Cytometers (LSC)

Nach dem die mit HEA-FITC markierten Proben aus dem Kühlschrank entnommen wurden, wurde, wie im Abschnitt 2.3 erwähnt, 480 μ l PBS-EDTA-Puffer hinzugefügt. 20 μ l dieses Gemisches wurden auf einen Polysine-Objektträger aufgetragen und mit 150 μ l PBS-EDTA-Puffer beschichtet. Die Auftragung der Pufferlösung über die Probe dient dem Schutz vor dem Austrocknen während der Messung.

Mit einer 20fachen Vergrößerung wird der Objektträger abgetastet und ausgemessen. Dabei wird die Farbmarkierung der Zellen ausgenutzt. Das bedeutet, die Software erkennt und zählt alle markierten Strukturen auf dem Objektträger. Dabei wird jedes Objekt einzeln angefahren und die Koordinaten der Ereignisse, die eine Streueigenschaft über einem bestimmten Wert haben, werden gespeichert. Nachdem die Messung beendet ist, können die Strukturen im Einzelnen mit Hilfe eines Mikroskops mit unterschiedlichen Vergrößerungen betrachtet werden. Somit werden Verunreinigungen, lebende, apoptotische oder zerstörte Zellen unterschieden. Nur lebende, gut erhaltene Zellkörper wurden zur Bestimmung der Anzahl der zirkulierenden Tumorzellen im Blut herangezogen.

2.5 Das Laser Scanning Cytometer (LSC•)

Um die Ergebnisse, das heißt die markierten Zellen zählen und auch betrachten zu können, bedurfte es eines besonderen Gerätes: dem Laser Scanning Cytometer (Compucyte, Cambridge Mass), welches in Abbildung 2.1 dargestellt ist.

Das LSC arbeitet mit verschiedenen Lasern wie dem Argon- (488nm), dem HeNe- (633nm) und dem solid state Laser (405nm).

Für die Untersuchung der zirkulierenden Tumorzellen wurde der Argon-Laser verwendet.

Dieser Laserstrahl tastet das Präparat ab, die Zellen werden dadurch angeregt. Jede Zelle strahlt eine unterschiedliche Menge Emissionslicht aus. Über jedem Areal von 0,5 μ m beziehungsweise über jedem Ereignis wird die Intensität des Emissionslichtes gemessen und als Pixel in einer angeschlossenen Software gespeichert. Dabei wird das Emissionslicht über Filter genau analysiert und festgehalten, ob die Ereignisse oder Zellen zum Beispiel rot oder grün fluoreszieren.

Jeder Pixel erhält seine entsprechenden x-y-Koordinaten, sodass die zugehörige Zelle später wieder aufgefunden werden kann.

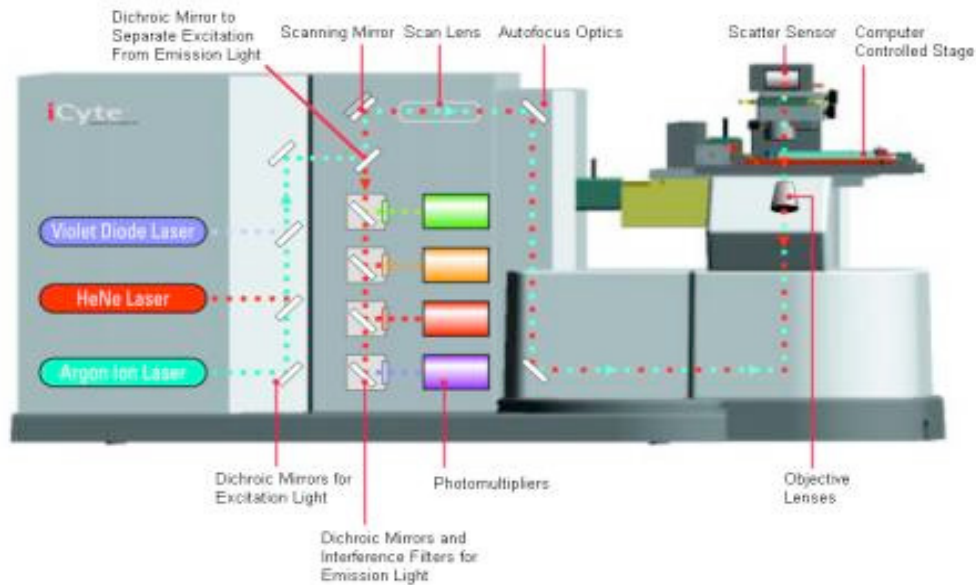


Abb. 1.1: Laser Scanning Cytometer

Durch ein angeschlossenes Mikroskop wird dem Untersucher ermöglicht jeder einzelne fluoreszierende Zelle genau zu betrachten. Der Objektträger wird für die Betrachtung automatisch in die richtige Position gebracht. Wichtig dafür ist die Speicherung der Ereignisse im Koordinatensystem.

Diese Art von Untersuchung erlaubt eine Beurteilung ob es sich bei dem Ereignis wirklich um eine Zelle handelt, dann deren Qualität und Art der Zelle, denn bei dieser Arbeit waren die zirkulierenden Tumorzellen die entscheidenden Ereignisse.

3 Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten, die im Rahmen der Lucas M.D. Studie mit dem Amendment 5 behandelt wurden, auf das Verhalten der zirkulierenden Tumorzellen untersucht. In dieser Studie wurden zwei Therapieformen des Stadium III des NCSLC verglichen. Das Alter der Studienpatienten entsprach der durchschnittlichen Altersverteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

Die Abbildungen 3.0 bis 3.3 zeigen das Erkrankungsalter und den histologischen Typ der 46 untersuchten Patienten in den jeweiligen Studienarmen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr. Bei der Aufgliederung der Patienten beider Arme in Plattenepithel- und Adenokarzinom zeigt sich bei ca. 10% der Fälle ein früheres Auftreten des Bronchialkarzinoms, wobei es sich beim Erkrankungsalter von 40 bis 45 Jahren ausschließlich um Plattenepithelkarzinome handelt. Die Mehrzahl der Adenokarzinome findet sich erst nach dem 60. Lebensjahr.

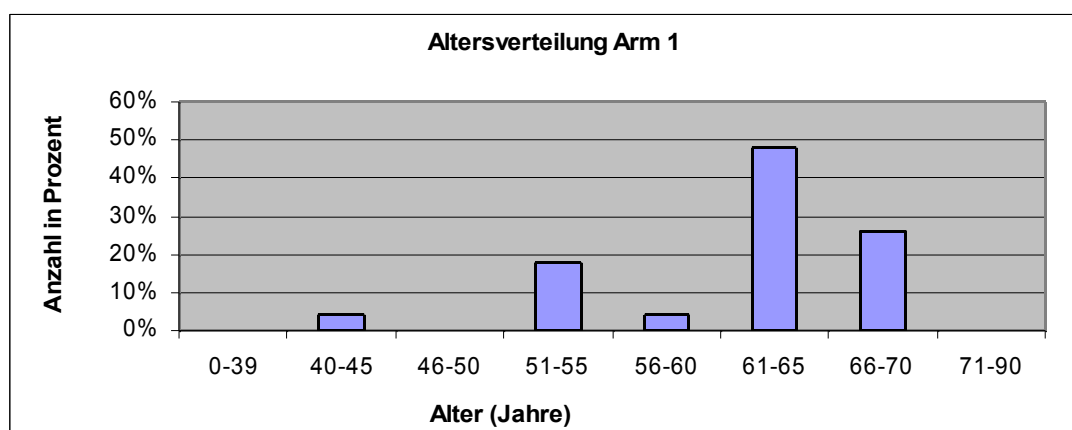


Abb. 3.0: Altersverteilung der Studienpatienten des Armes 1

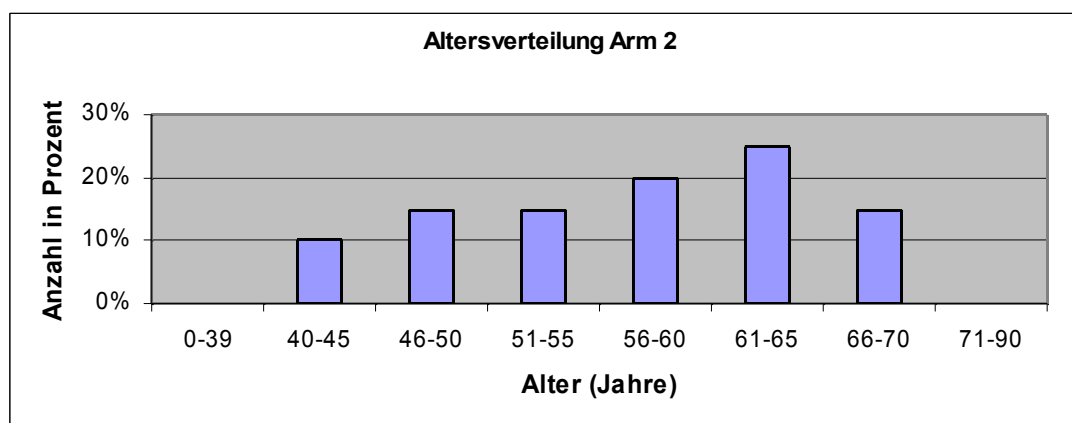


Abb. 3.1: Altersverteilung der Studienpatienten des Armes 2

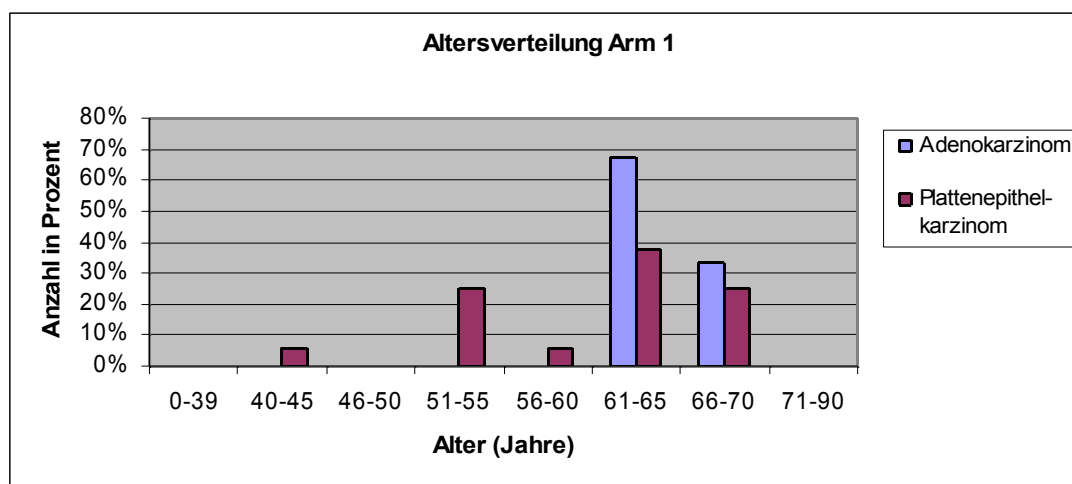


Abb. 3.2: Altersverteilung der Studienpatienten des Armes 1 aufgegliedert in Adeno- und Plattenepithelkarzinom

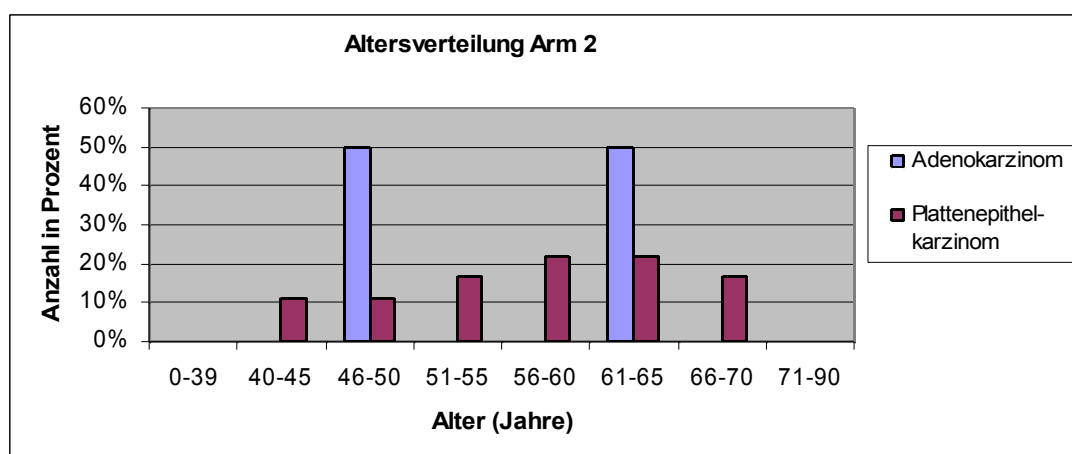


Abb. 3.3: Altersverteilung der Studienpatienten des Armes 2 aufgegliedert in Adeno- und Plattenepithelkarzinom

3.1 Der Nachweis im Blut zirkulierender Tumorzellen mittels Laser Scanning Cytometer

Die Abbildung 3.4 zeigt die charakteristische Darstellung der im LSC sichtbaren Zellen. Erkennbar ist das so genannte Cap, die kappenförmige Oberflächenmarkierung, welche ein typisches Merkmal der epithelialen Zellen im Blut zu sein scheint.

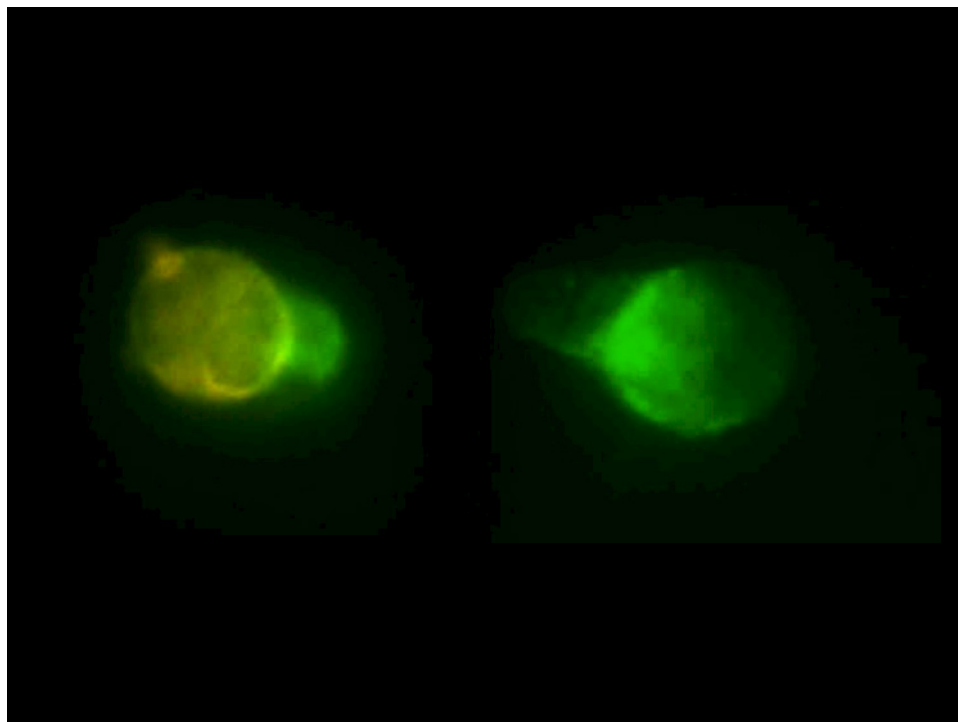


Abb. 3.4: Unterschiedliche epithelantigen-positive Zellen im LSC (die linke Zelle ist zusätzlich mit anti-BMP-7, ein Aktivierungsmarker, markiert)

3.2 Zeitpunkt der Datenerhebung

Im Zusammenhang mit Verlauf und Prognose war der Zeitpunkt der Messung entscheidend. Es wurde mit einer Bestimmung der Ausgangszellzahl begonnen. Dann erfolgte nach jedem neuen Therapieschritt und eventuell zusätzlich bei jeder Vorstellung in der behandelnden Klinik eine Analyse. Das heißt man erhielt bis zu 12 Messwerte zu unterschiedlichen Therapiezeitpunkten. Daraus ließen sich für jeden Erkrankten Zellzahlverläufe der zirkulierenden Tumorzellen erstellen.

3.3 Die Analyse der Ergebnisse der einzelnen Arme

3.3.1 Arm 1: späte, hyperfraktionierte Chemoradiotherapie

Bei den Patienten des Armes 1 wurde mit drei Zyklen Kombinationschemotherapie aus Paclitaxel und Carboplatin begonnen. Darauf folgte ein Block simultaner Chemoradiotherapie und mit einem Zeitabstand von 14 bis 28 Tagen folgte dann die Operation. Die nachfolgende Tabelle (Tab. 3.0) stellt das Patientenkollektiv des Armes 1 mit Initialen, Alter, Geschlecht, Karzinomtyp und Tumorstadium dar.

Initialen	Alter	Geschlecht	Karzinomtyp	Tumorstadium
HB	69	m	Adenokarzinom	IIIA
DG	54	m	Plattenepithelkarzinom	IIIA
DG	63	m	Adenokarzinom	IIIA
IS	66	w	Plattenepithelkarzinom	IIIB
JZ	59	m	Plattenepithelkarzinom	IIIA
WS	67	m	Plattenepithelkarzinom	IIIA
HH	61	m	Plattenepithelkarzinom	IIIA
GP	52	m	Plattenepithelkarzinom	IIIA
GG	63	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
GG	70	m	Adenokarzinom	IIIA
WZ	52	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
GH	70	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
JB	61	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
HH	63	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
HH	64	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
HS	64	w	Adenokarzinom	IIIB
JO	62	m	Adenokarzinom	IIIA
HR	63	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
HB	54	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
KZ	63	m	Adenokarzinom	IIIA
HC	68	m	Plattenepithelkarzinom	IIIA
HB	40	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
KJ	62	m	nicht bekannt	IIIB

Tabelle 3.0: Das untersuchte Patientenkollektiv aus dem Arm 1 (dargestellt sind Initialen, Alter, Geschlecht, Karzinomtyp und Tumorstadium der untersuchten Patienten)

Die Abbildungen 3.5 und 3.6 zeigen typische Zellzahlverläufe der zirkulierenden tumorverdächtigen Zellen bei Patienten aus dem Arm 1.

Beim überwiegenden Teil der Patienten wurde zunächst vor Therapiebeginn eine Ausgangszellzahl gemessen. Nach ca. 6 – 8 Wochen war die Chemotherapie abgeschlossen und es wurde im Rahmen des Zwischenstaging 1 erneut Blut untersucht. Die Zellzahlen sanken unter der Chemotherapie. Anschließend wurde die Radiochemotherapie durchgeführt. Es erfolgte das Zwischenstaging 2 ca. 8 Wochen nach Zwischenstaging 1. Im überwiegenden Teil der Fälle stiegen die Zellzahlen unter der Radiochemotherapie wieder deutlich an. Nach 14 bis 28 Tagen erfolgte die Operation.

Beim Vergleich der Zellzahlverläufe der Patienten, die ein Rezidiv erlitten mit denen, die in kompletter Remission verblieben, zeigt sich ein auffallender Unterschied: alle Patienten mit kompletter Remission zeigen zwischen den Kontrolluntersuchungen 3 und 9 einen raschen Abfall der Zellzahl (Abb. 3.5), während bei allen später progredienten Patienten die Zellzahl zu diesen Zeitpunkten ansteigt und auf einem hohen Niveau blieb (Abb. 3.6). Alle postoperativen Kontrolluntersuchungen erfolgten im Abstand von 3 Monaten.

Desweiteren fällt auf, dass es zwischen den einzelnen Tumorstadien keinen Unterschied im Zellzahlverlauf gibt. Das Zellzahlverhalten im Stadium IIIA ist vergleichbar mit dem im Stadium IIIB.

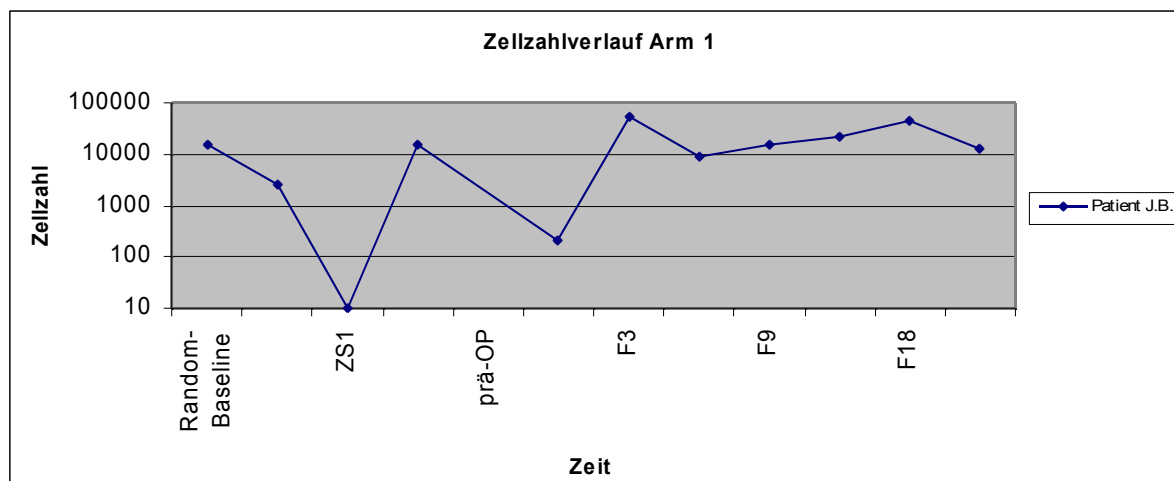


Abb. 3.5: Zellzahlverlauf eines Patienten des Armes 1 im Tumorstadium IIIB mit kompletter Remission

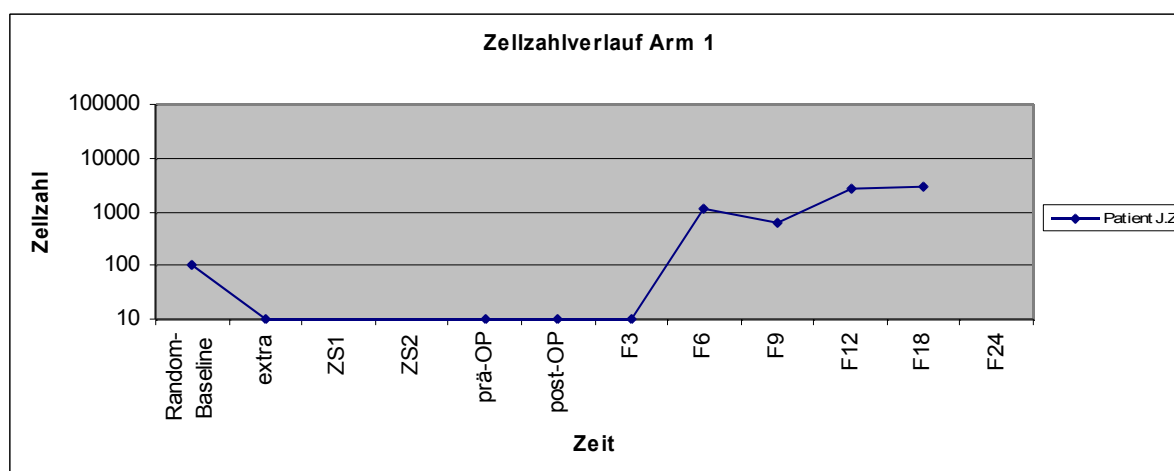


Abb. 3.6: Zellzahlverlauf eines Patienten des Armes 1 im Tumorstadium IIIA mit progressiver Erkrankung und Metastasenbildung

Das Diagramm 3.7 stellt die Mittelwerte, Medianwerte, sowie Maximum- und Minimumwerte aller beobachteten Patienten des Armes 1 im Verlauf dar. Die Streubreite der Zellzahlwerte ist zu einigen Zeitpunkten sehr breit. Einige Patienten weisen eine hohe Anzahl zirkulierender Tumorzellen zu Zeitpunkten auf, wo sich bei anderen zum gleichen Therapiezeitpunkt nur wenige bis keine Zellen nachweisen lassen.

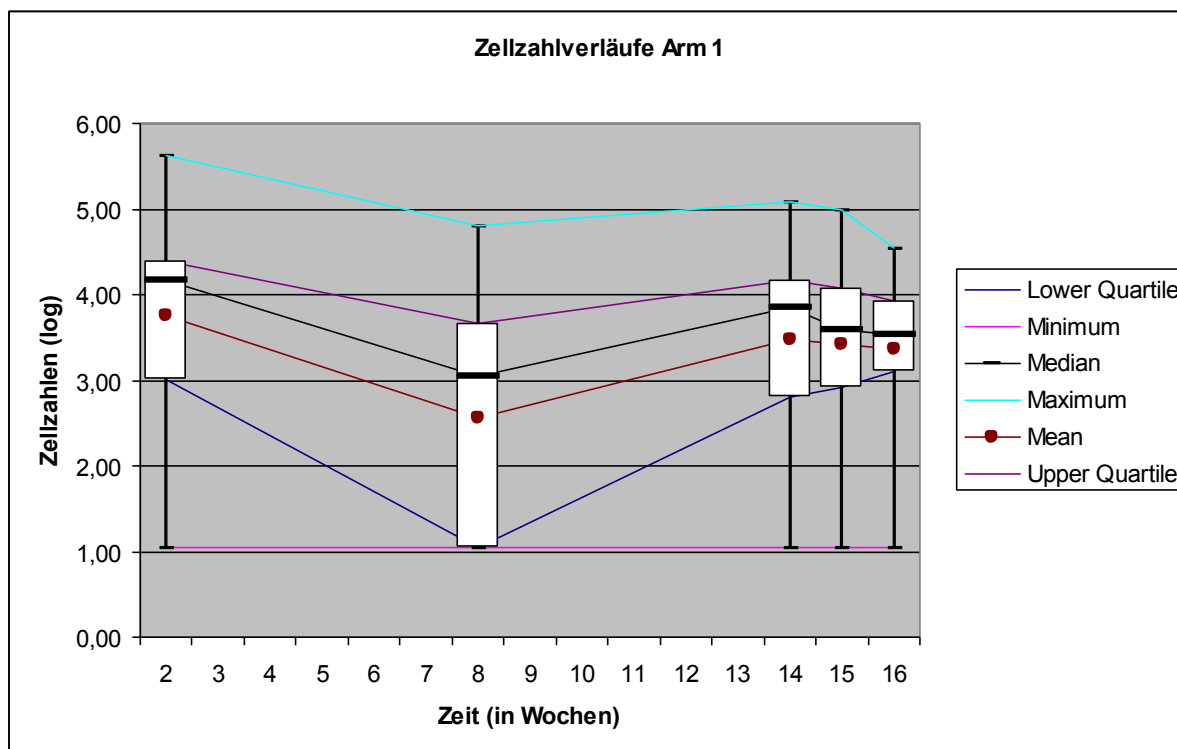


Abb. 3.7: Zellzahlverläufe der Patienten im Arm 1 (1. Messwert: Randomisierung, 2. Messwert nach ca. 8 Wochen: 1. Zwischenstaging, 3. Messwert: 2. Zwischenstaging, 4. Messwert: prä-operativ, 5. Messwert: post-operativ)

Das progressionsfreie Überleben der Patienten in Arm 1 ist in der folgenden Abbildung (Abb. 3.8) dargestellt. Bei sechs der 23 Patienten, also bei 26,1% lag bis zum Beobachtungsende eine komplette Remission vor. Sie zeichnet sich durch eine vollständige Rückbildung aller zuvor messbaren Tumorbefunde aus. Diese Ergebnisse müssen sich bei mindestens zwei der vier Wochen auseinander liegenden Kontrolluntersuchungen wiederholt darstellen. Sobald dieses eintrat, wurden sie zensiert. Diese Patienten blieben jedoch weiterhin in der Beobachtungsgruppe der Lucas M.D. Gesamtstudie und nahmen regelmäßig bis zum Abschluss der Studie an den Folgeuntersuchungen teil.

Deutlich wird, dass ein Großteil der Patienten postoperativ verstirbt oder sehr rasch rezidiert. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit der beobachteten Patienten des Armes 1 beträgt 319 Tage.

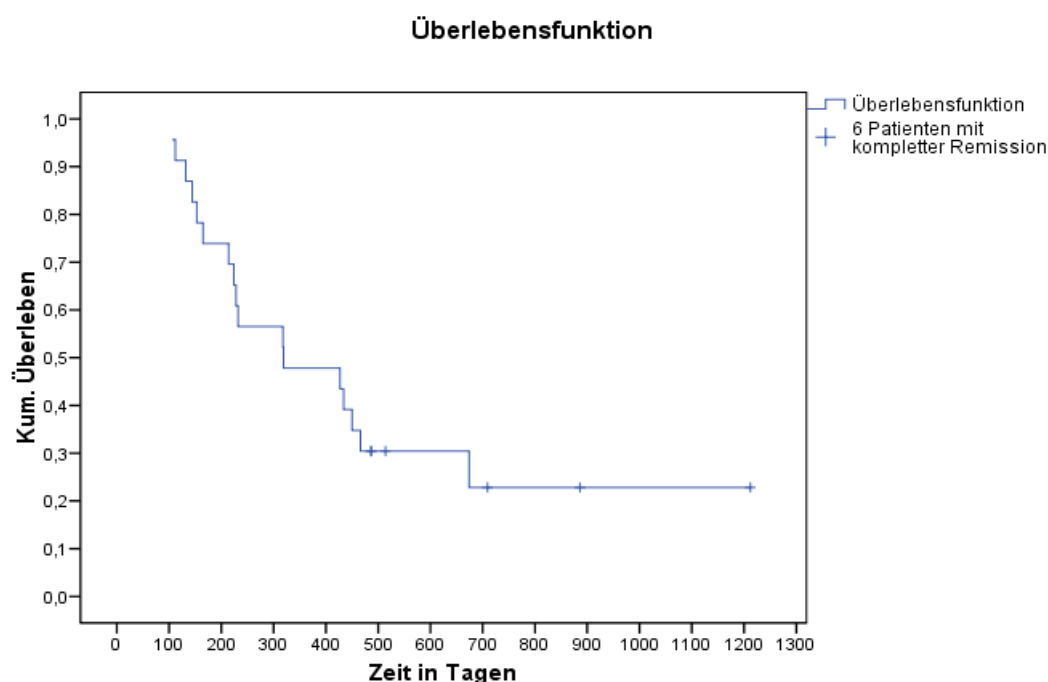


Abb. 3.8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des Armes 1 (zensiert wurden all die Patienten in kompletter Remission zu Zeitpunkt des letzten Besuches; die Patienten, die an der Operation starben wurden in das Ergebnis mit einbezogen)

Mittlere Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall	Mediane Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall
507,24	332,98 ; 681,50	319,00	13,80 ; 624,21

Tabelle 3.1: Ereignisfreie Überlebenszeiten der Patienten im Arm 1 wobei Tod nach Operation als Ereignis mit einbezogen wurde

Die nachfolgende Darstellung zeigt die mediane Überlebenszeit der Patienten des Armes 1, wenn diejenigen Patienten, die an der Operation oder an den Folgen der Thorakotomie verstarben ebenfalls zensiert wurden, da sie nicht am Tumor selbst verstarben. Betrachtet man Abbildung 3.8 und 3.9 vergleichend, so zeigt sich, dass das mediane Überleben dadurch 131 Tage länger wird.

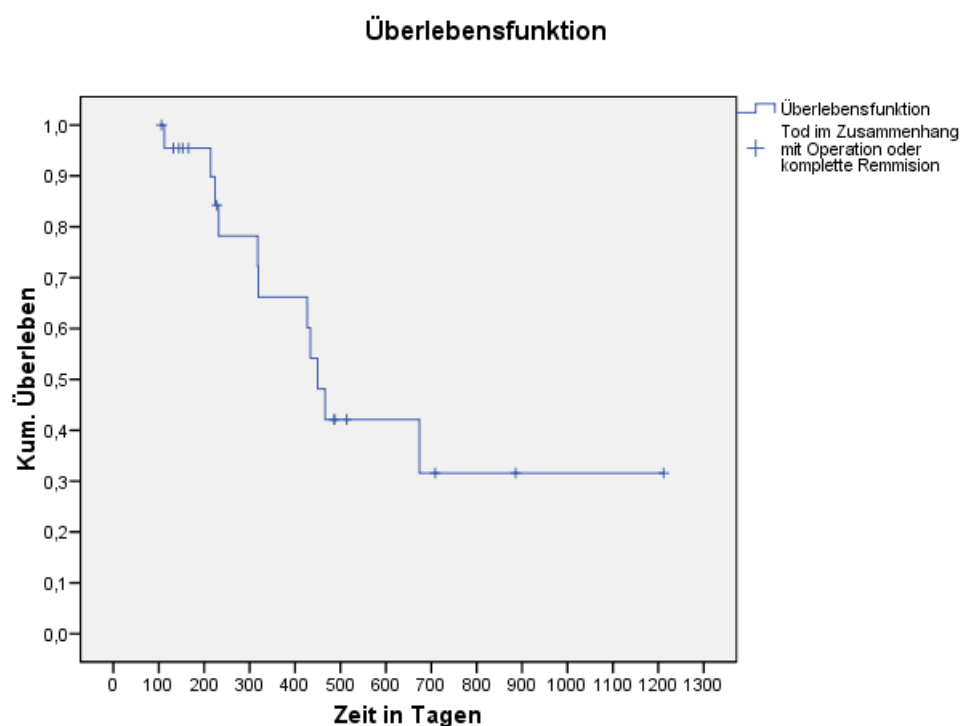


Abb. 3.9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: ereignisfreies Überleben des Armes 1
(zensiert sind die Patienten, die im Zusammenhang mit der Operation versterben
und die Patienten, die eine komplette Remission aufweisen)

Mittlere Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenz- intervall	Mediane Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenz- intervall
642,63	438,72 ; 846,54	450,00	398,60 ; 501,40

Tabelle 3.2: Überlebenszeiten der Patienten im Arm 1

In der folgenden Abbildung (Abb. 3.10) wird die Subgruppe der Patienten, die an der Operation versterben getrennt von denen die eine Progression erleiden, dargestellt. Dabei ergibt sich eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit für die Patienten, die die Operation überleben von 450 Tagen.

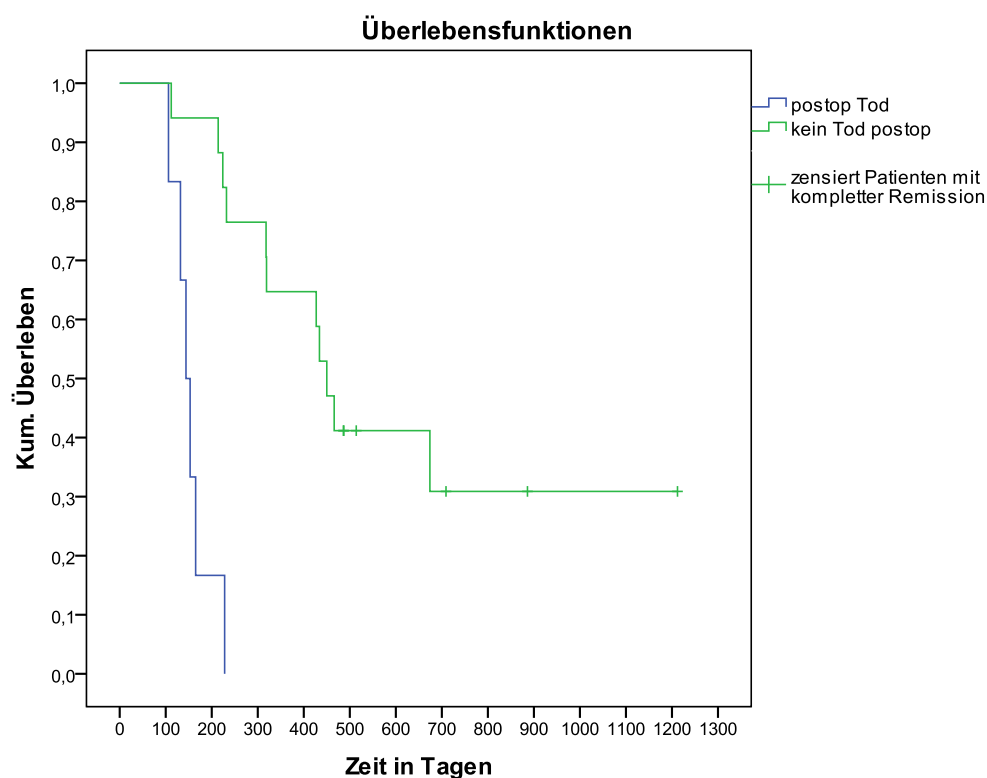


Abb. 3.10: Ereignisfreies Überleben des Armes 1, Ursache des Versterbens getrennt betrachtet

Ursache des Versterbens	Mittlere Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall	Mediane Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall
postop Tod	154,67	121,71 ; 187,63	144,00	118,23 ; 169,76
kein postop Tod	631,68	426,59 ; 836,76	450,00	397,56 ; 502,44

Tabelle 3.3: Ereignisfreies Überleben in Tagen Arm 1 (Ursachen des Versterbens getrennt betrachtet)

3.3.2 Arm 2: frühe, hyperfraktionierte Chemoradiotherapie

Bei den Patienten die in der Lucas Studie in den Arm 2 eingeteilt wurden, wurde mit der Chemoradiotherapie begonnen. Das heißt, es wurde die einmal pro Woche durchgeführte Chemotherapie durch eine hyperfraktionierte, akzelerierte Bestrahlung an fünf Tagen die Woche ergänzt. Darauf folgten die zwei bis drei Blöcke Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin.

Die folgende Tabelle stellt die Daten der untersuchten Patienten aus dem Arm 2 mit Initialen, Alter, Geschlecht, Karzinomtyp und Tumorstadium dar.

Initialen	Alter	Geschlecht	Karzinomtyp	Tumorstadium
GG	44	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
KDS	50	m	Plattenepithelkarzinom	IIIA
AD	52	m	großzelliges Karzinom	IIIA
ST	64	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
EF	70	m	Plattenepithelkarzinom	IIIA
FW	42	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
WS	59	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
UP	49	w	Adenokarzinom	IIIA
GH	69	m	Plattenepithelkarzinom	IIIA
WH	62	m	Plattenepithelkarzinom	IIIA
AL	65	m	Adenokarzinom	IIIA
DM	56	m	Plattenepithelkarzinom	IIIA
RR	60	w	Plattenepithelkarzinom	IIIB
KP	52	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
EB	68	m	Plattenepithelkarzinom	IIIA
FH	59	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
BJ	61	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
RV	64	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
HW	49	m	Plattenepithelkarzinom	IIIB
JM	53	w	Plattenepithelkarzinom	IIIB

Tabelle 3.4: Untersuchtes Patientenkollektiv des Armes 2 (dargestellt sind Initialen, Alter, Geschlecht, Karzinomtyp und Tumorstadium der untersuchten Patienten)

Die Abbildungen 3.11 und 3.12 stellen den Zellzahlverlauf einiger Patienten aus dem Arm 2 dar.

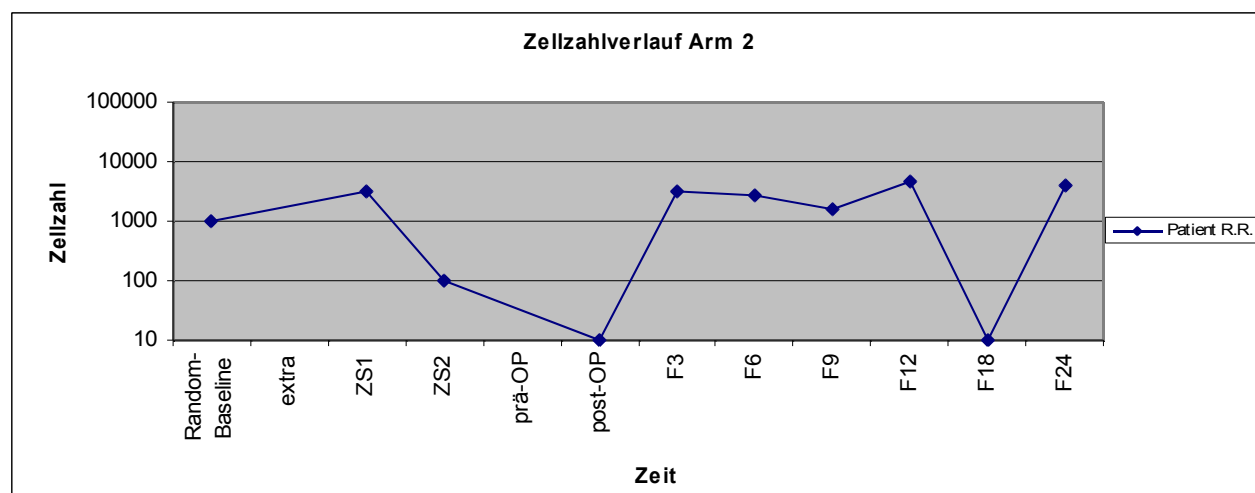


Abb. 3.11: Zellzahlverlauf eines Patienten des Armes 2 im Tumorstadium IIIB in kompletter Remission

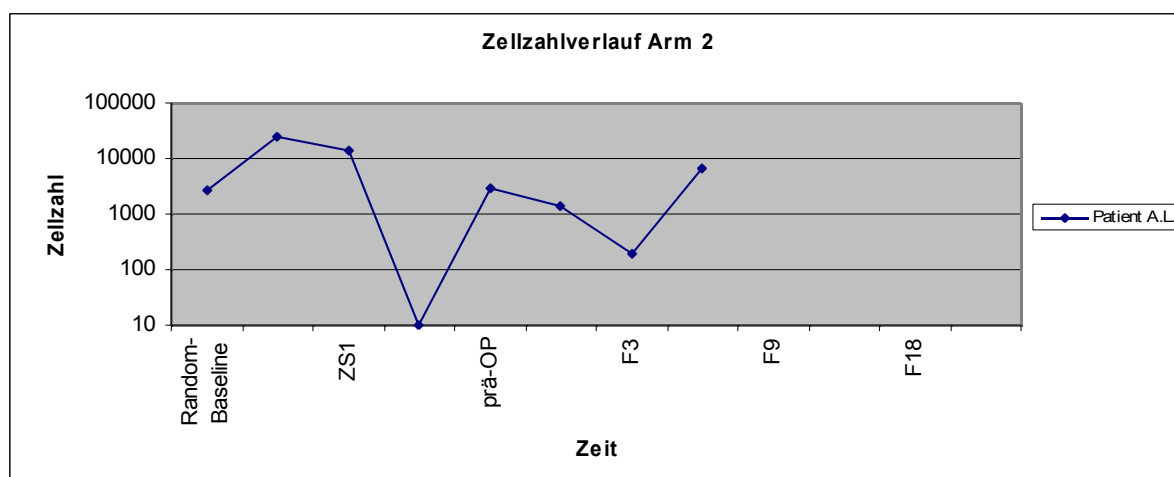


Abb. 3.12: Zellzahlverlauf eines Patienten aus dem Arm 2 im Tumorstadium IIIA, ebenfalls mit kompletter Remission im Beobachtungszeitraum

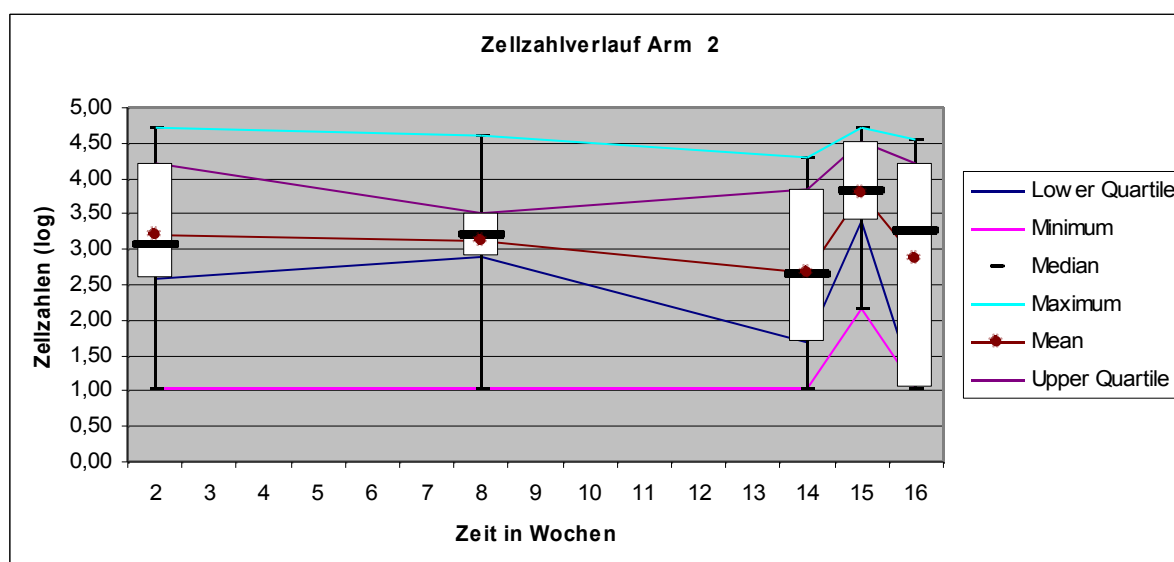


Abb. 3.13: Zellzahlverläufe der Patienten im Arm 2 (1. Messwert: Randomisierung, 2. Messwert nach ca. 8 Wochen: 1. Zwischenstaging, 3. Messwert: 2. Zwischenstaging, 4. Messwert: prä-operativ, 5. Messwert: post-operativ)

Aus den Abbildungen 3.11, 3.12 und 3.13 wird deutlich, dass der Arm 2 einen anderen Zellzahlverlauf als der Arm 1 aufweist.

Im Arm 2 befinden sich bis zum ersten Zwischenstaging, also nach ca. 6 – 8 Wochen nach Randomisierung im Durchschnitt mehr Tumorzellen in der Blutbahn als zu Beginn der Studie.

Bis zum Abschluss der Chemotherapie, also zum Zwischenstaging 2 sinken die Zellzahlen, um zur Operation wieder anzusteigen. Im weiteren Verlauf bleiben die Zellzahlen genau wie im Arm 1 auf einem hohen Niveau.

Auch im Arm 2 zeigen die Zellzahlverläufe der Patienten im Stadium IIIA keinen Unterschied zu den Verläufen von Patienten im Stadium IIIB.

Sieben der 20 Erkrankten des Armes 2, also 35% blieben in kompletter Remission. Was weiterhin auffällt ist, das im Vergleich zum Arm 1 kein Patient im Zusammenhang mit der Operation verstirbt.

Aus der folgenden Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens des Armes 2 (Abb. 3.14) ergibt sich ein medianes Überleben von 332 Tagen. Beim Vergleich dieses Werts mit den Werten des Armes 1 fällt folgendes auf: berechnet man alle rezidierten Patienten und alle Todesfälle in die Überlebenskurve mit ein, so ist das ereignisfreie Überleben im Arm 2 mit 13 Tagen länger als im Arm 1. Werden jedoch die Patienten, die im Zusammenhang mit der Operation versterben zusammen mit denen, die eine komplette Remission aufweisen zensiert, so ergibt sich ein um 118 Tage verlängertes ereignisfreies Überleben (Abb. 3.16).

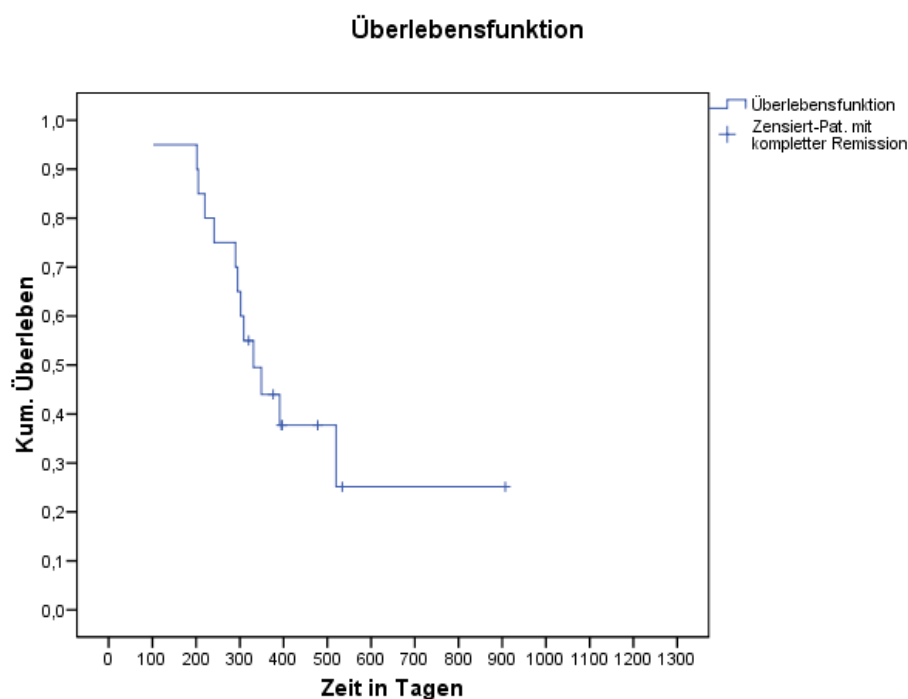


Abb. 3.14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der beobachteten Patienten im Arm 2 (zensiert wurden all diejenigen, die sich zum letzten Beobachtungszeitpunkt in Remission befanden)

Mittlere Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall	Mediane Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall
463,69	326,21 ; 601,17	332,00	250,53 ; 411,46

Tabelle 3.5: Progressionsfreies Überleben der Patienten im Arm 2

Die Studie wurde durchgeführt um zu prüfen, ob es einen progressionsfreien Überlebensvorteil für die Patienten in einem der Arme gibt. Abb. 3.15 zeigt einen Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven der beiden Arme.

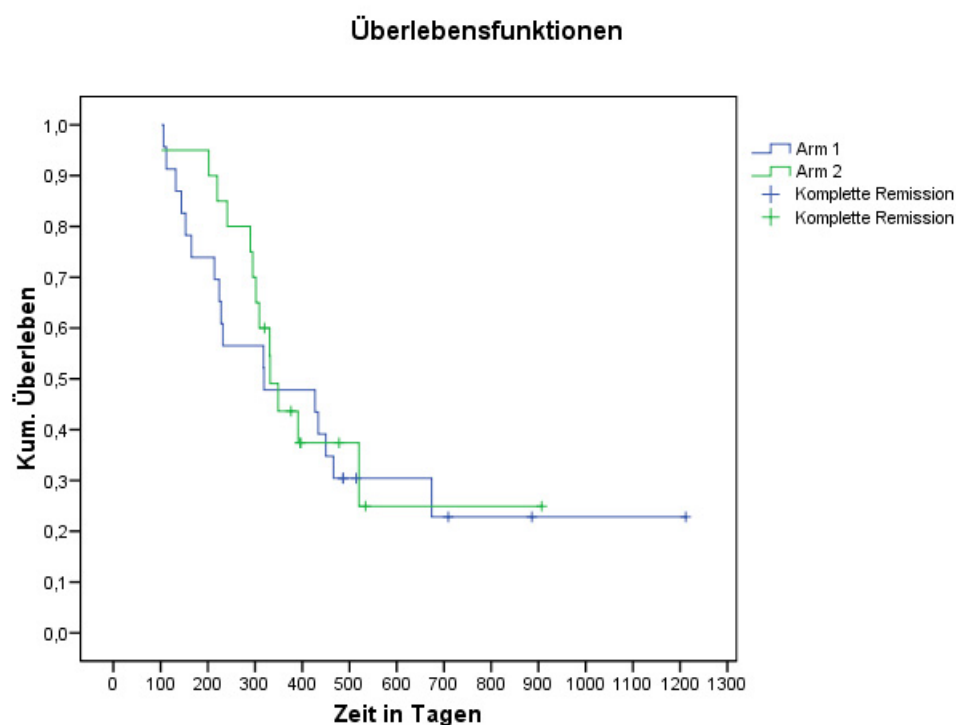


Abb. 3.15: Vergleich der Überlebenskurven Arm 1 und Arm 2 (zensiert wurden die Patienten mit kompletter Remission)

Arm	Mittlere Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall	Mediane Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall
1	507,24	332,98 ; 681,50	319,00	13,80 ; 624,21
2	463,61	333,28 ; 603,94	332,00	277,58 ; 386,42

Tabelle 3.6: Progressionsfreies Überleben Arm 1 und Arm 2. Der Überlebensvergleich ist mit $p=0,762$ nicht signifikant

Beim Vergleich beider Studienarme fällt folgendes auf: Im Arm 1 steigt das progressionsfreie Überleben, wenn man die Patienten nicht mitbetrachtet, die im Zusammenhang mit der Operation versterben von 319 auf 450 Tage. Im Arm 2 bleiben die Werte hingegen konstant, denn in dieser Studiengruppe verstirbt, wie schon erwähnt, niemand im Zusammenhang mit der Operation.

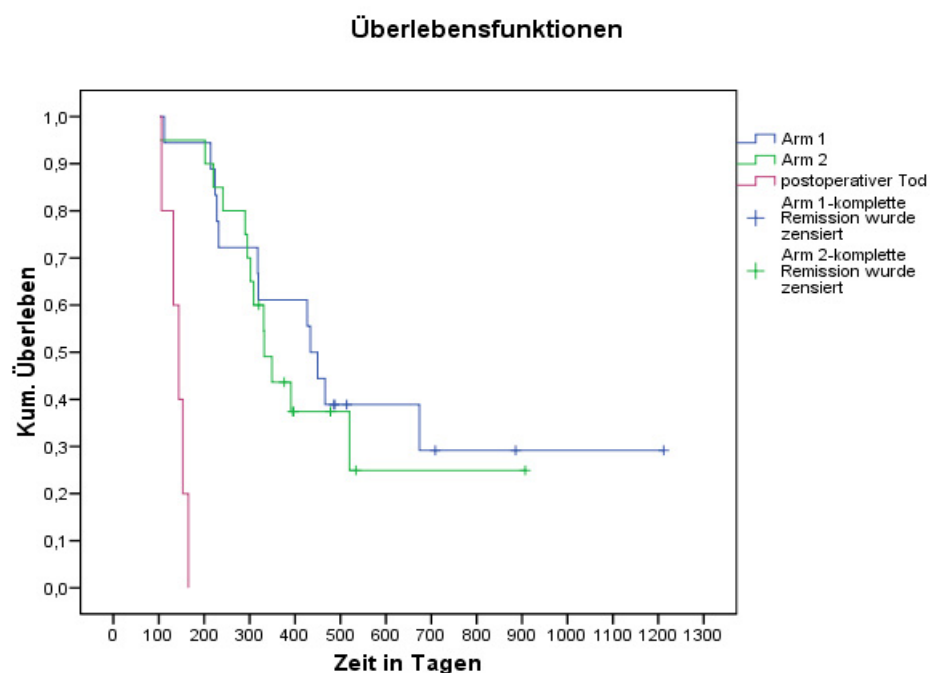


Abb. 3.16: Progressionsfreies Überleben beider Studienarme, Versterben nach Operation getrennt betrachtet

	Mittlere Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall	Mediane Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall
Arm 1	631,68	426,59 ; 836,76	450,00	397,56 ; 502,44
Arm 2	468,61	333,28 ; 603,94	332,00	277,58 ; 386,42
Tod postop	140,00	120,25 ; 159,74	144,00	118,23 ; 169,76

Tabelle 3.7: Überlebenszeit Arm 1 und Arm 2, wenn das postoperative Versterben mit einbezogen wird. Dieser Überlebensvergleich ist in Bezug auf das postoperative Versterben signifikant ($p=0,000$), der Vergleich zwischen den beiden Armen ist nicht signifikant

Die Abbildung 3.16 stellt das progressionsfreie Überleben beider Arme dar nachdem die Patienten, die postoperativ versterben, herausgenommen worden sind. Dabei zeigt sich, wie schon oben erwähnt, die deutlich längere Überlebenszeit des Armes 1 die aber nicht signifikant ist.

3.4 Die Auswertung der Ergebnisse im Zusammenhang mit dem Tumorstadium

In Abbildung 3.18 ist das progressionsfreie Überleben der Patienten in den unterschiedlichen Tumorstadien nach dem TNM-System (nach Schmoll et al., 1999) dargestellt. In der Lucas M.D. Studie und in dieser Arbeit wurden, wie schon erwähnt, ausschließlich Patienten im Stadium IIIA und IIIB beobachtet. Eine Betrachtung der Zellzahlverläufe beider Tumorstadien ergab in den Armen 1 und 2 keinen Unterschied. Das Ansprechen auf die jeweiligen Therapien und die jeweilige Änderung der Zellzahlen war ähnlich (Abb. 3.18 und Abb. 3.19).

Aus Abbildung 3.17 wird deutlich, dass die Patienten des Stadium IIIA dreifach so lange leben, wie die des Stadium IIIB. Der Unterschied zwischen den Stadien IIIA und IIIB zeigt nur eine Tendenz und ist mit $p=0,071$ nicht signifikant.

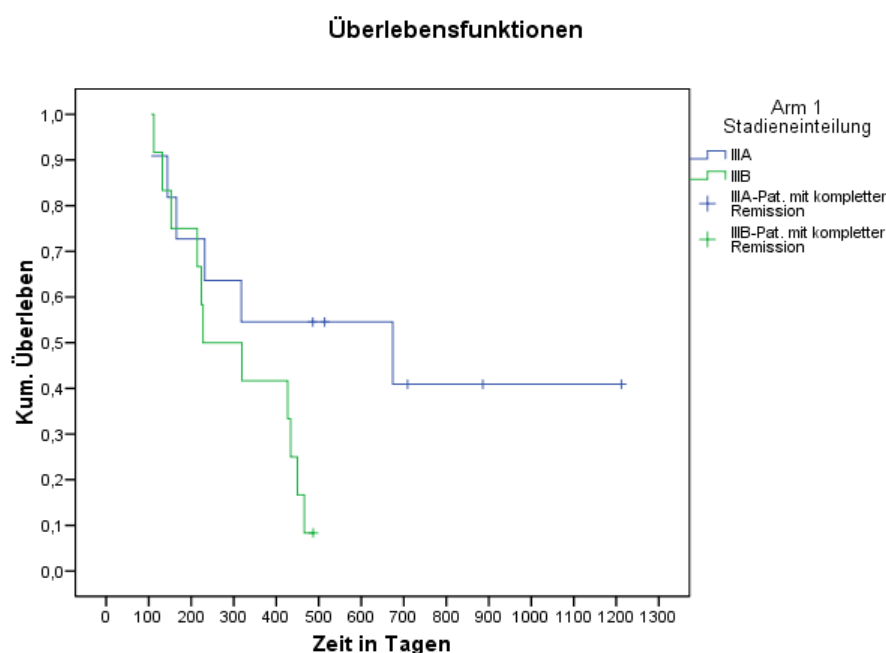


Abb. 3.17: Vergleich des stadienabhängigen Überlebens des Armes 1

Stadium	Mittlere Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall	Mediane Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall
IIIA	675,45	385,39 ; 965,51	674,00	52,02;1295,97
IIIB	303,83	226,73 ; 380,93	228,00	66,74 ; 389,25

Tabelle 3.8: Mittleres und medianes Überleben der Patienten des Armes 1 im Stadium IIIA und IIIB. Der Überlebensvergleich zeigt mit $p=0,071$ eine Tendenz, ist jedoch nicht signifikant.

Die Abbildung 3.18 stellt ebenfalls das Gesamtüberleben der Patienten im Arm 1 graphisch dar. Diesmal jedoch unter Einbeziehung der Patienten, die im Zusammenhang mit der Operation versterben. Dadurch verschieben sich die medianen Überlebenszeiten zugunsten der Stadium-IIIA-Patienten. Der Unterschied im ereignisfreien Überleben in den Stadien IIIA und IIIB im Arm 1, wenn die Patienten, die im Zusammenhang mit der OP verstarben, herausgenommen werden, ist mit $p=0,008$ signifikant.

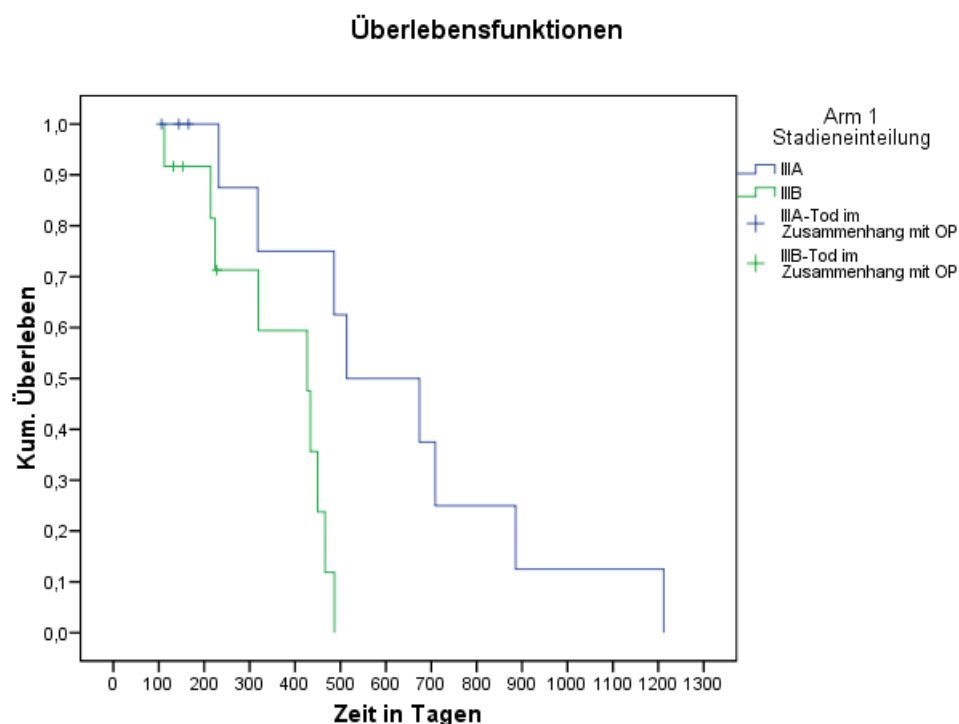


Abb. 3.18: Vergleich des rezidivfreien Überlebens der Patienten im Arm 1, unterteilt nach dem Stadium, wenn die Patienten, die im Zusammenhang mit der OP versterben, zensiert werden

Stadium	Mittlere Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall	Mediane Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall
IIIA	628,87	409,37 ; 848,38	514,00	253,44 ; 774,55
IIIB	360,87	282,10 ; 439,64	427,00	269,12 ; 584,88

Tabelle 3.9: Mittleres und medianes Überleben der Patienten im Arm 1, unterteilt nach dem TNM-Stadium IIIA und IIIB. Der Überlebensvergleich der Stadien des Armes 1 ist mit $p=0,008$ signifikant.

Die Patienten des Armes 2 im Stadium IIIB leben 89 Tage länger, als die des weniger weit fortgeschrittenen günstigeren Stadiums IIIA. Diese Analyse ist jedoch nicht signifikant ($p=0,254$).

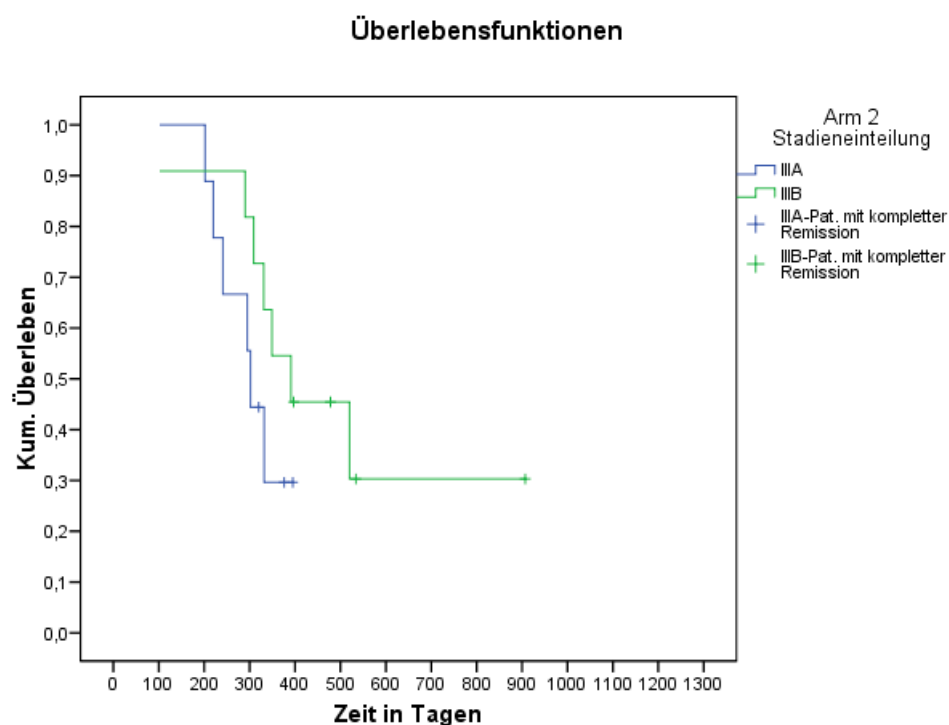


Abb. 3.19: Vergleich des progressionsfreien Überlebens der Stadien des Armes 2 (zensiert wurden Patienten mit kompletter Remission)

Stadium	Mittlere Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall	Mediane Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall
IIIA	IIIA 306,22	259,62 ; 352,81	302,00	281,54 ; 322,45
IIIB	IIIB 514,72	339,81 ; 689,63	391,00	224,15 ; 557,84

Tabelle 3.10: Progressionsfreies Überleben nach Stadieneinteilung des Armes 2

Eine der möglichen Ursachen der verlängerten Überlebenszeit des Stadium IIIB ist die ungleiche Verteilung des Alters der Patienten in die beiden Stadien. Im Stadium IIIA sind überwiegend ältere und im Stadium IIIB mehr jüngere Patienten. Dies wird noch einmal durch folgende Abbildung verdeutlicht.

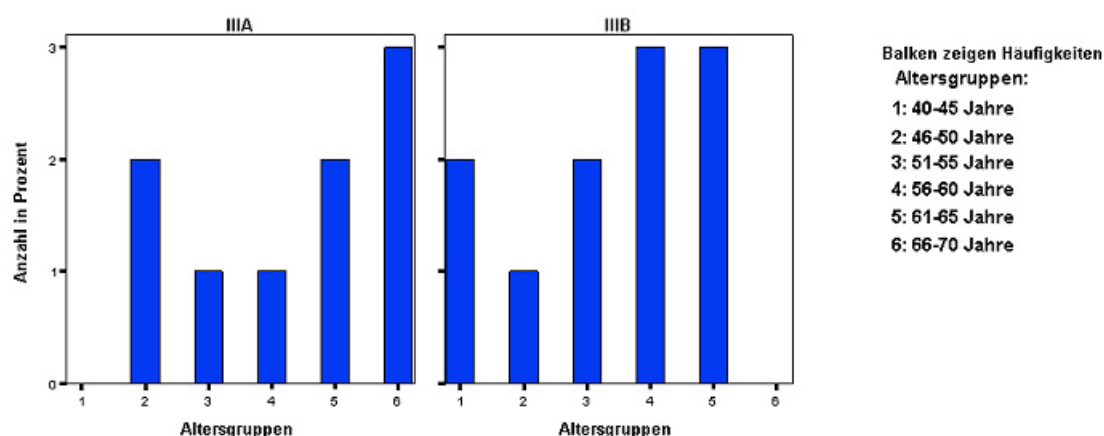


Abb. 3.20: Vergleich der Altersverteilung im Arm 2 in Bezug auf Stadium IIIA und IIIB

3.5 Die Auswertung der Ergebnisse im Zusammenhang mit der Tumorhistologie

Die histologische Untersuchung der Bronchialkarzinome, der in dieser Arbeit untersuchten Patienten der Lucas M.D. Studie zeigte, dass 76 % den Plattenepithel- und 16 % den Adenokarzinomen zuzuordnen waren. Weiterhin fand sich ein großzelliges Karzinom und bei einem Patienten wurde keine Tumorentität bestimmt.

Die Kaplan-Meier-Kurven der Patienten bei Zuordnung zu der Tumorhistologie ergibt folgende Abbildung (Abb. 3.21). Patienten mit einem Adenokarzinom leben 148 Tage länger als Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom. Werden nur die Patienten, die im Zusammenhang mit der Operation versterben, verglichen, ist die Verteilung in die beiden Tumorhistologien ausgeglichen. Jedoch war die Zahl der Patienten, bei denen ein Adenokarzinom diagnostiziert wurde niedriger als die, die ein Plattenepithelkarzinom aufwiesen. Dieser Vergleich ist beispielhaft für beide Arme und zeigt eine Tendenz, ist jedoch nicht signifikant ($p=0,182$).

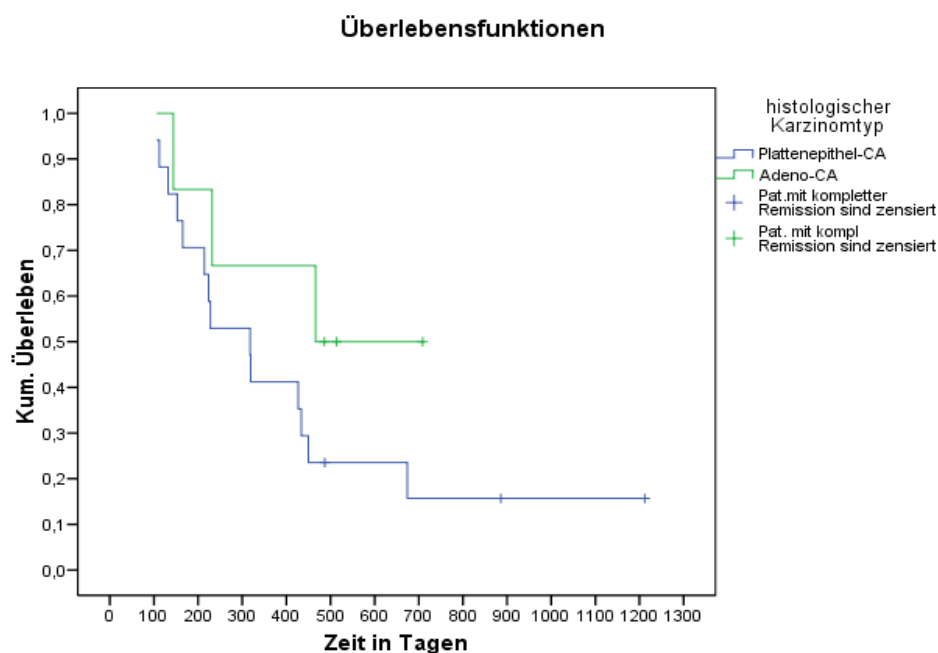


Abb. 3.21: Überlebensfunktion des Armes 1, dabei werden die histologischen Karzinomentitäten verglichen. Zensiert wurden dabei jeweils die Patienten mit kompletter Remission

Histologischer Karzinomtyp	Mittlere Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall	Mediane Überlebenszeit in Tagen	95% Konfidenzintervall
Plattenepithelkarzinom	436,03	257,71 ; 614,36	318,00	190,26 ; 445,73
Adenokarzinom	494,83	307,00 ; 682,65	466,00	13,79 ; 624,20

Tabelle 3.11: Mittleres und medianes Überleben des Armes 1 aufgegliedert nach der Tumorphistologie. Dieser Vergleich ist mit $p=0,182$ nicht signifikant.

Man hatte zeitweise den Eindruck, dass zu bestimmten Zeitpunkten die Zellzahlen auffällig sind und in der Gesamtbetrachtung eine Bedeutung aufweisen würden. Um dies zu Prüfen wurden verschiedene Signifikanztests durchgeführt.

Um eine Korrelation zwischen dem Zellzahlenanstieg im Arm 1 zu dem Zeitpunkt kurz vor der Operation und dem Progress der Erkrankung darzustellen, wurde ein χ^2 - Test durchgeführt. Parameter waren das Zellzahlverhalten und das Outcome (Progression versus komplette Remission). Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zellzahlenanstieg zu diesem Zeitpunkt und der Progredienz der Erkrankung ($p=0,049$).

Ähnliches ergab sich auch für die Ergebnisse des Armes 2. Es wurde ebenfalls ein χ^2 - Test durchgeführt um den Zellzahlenanstieg zum Zeitpunkt des Zwischenstaging 1 und dem Progress

der Erkrankung darzustellen. Die Parameter waren das Zellzahlverhalten und ebenfalls das Outcome. Der Zusammenhang zwischen dem Zellzahlanstieg zum Zeitpunkt des Zwischenstaging 1 und der Progredienz der Erkrankung war mit $p=0,005$ signifikant.

Das Verhalten weitere Zellzahlen und Messwerte wurden für den Arm 1 und den Arm 2 mittels χ^2 - Test überprüft, jedoch ergab sich keine Signifikanz in Bezug auf die genannten Parameter. So kann man am letztendlich nicht sicher sagen, ob das Zellzahlverhalten beider eine Bedeutung hat.

4. Diskussion

Rund 46.000 Menschen erkranken in Deutschland jedes Jahr an einem Bronchialkarzinom. 70% der Erkrankten sind männlichen Geschlechts. Seit Mitte der 80er Jahre scheint die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern leicht rückläufig zu sein, aber dafür bei den Frauen mehr zuzunehmen (Robert-Koch-Institut 2008). Das Bronchialkarzinom gehört zu den Krebsarten mit der höchsten Mortalität weltweit. 85% der Patienten mit Bronchialkarzinom sterben an ihrer Erkrankung. Nur die primäre Resektion mit kurativer Zielsetzung kann den Patienten ein Langzeitüberleben ermöglichen. Nach Depierre et al. (2002) ist mit einer zum richtigen Zeitpunkt sinnvoll eingesetzten Operation, wenn es sich um eine R0-Resektion handelt, ein Fünfjahresüberleben von 67-80% im Stadium IA und 57% im Stadium IB erreichbar. Selbst im Stadium IIA und IIB beträgt das Fünfjahresüberleben noch 52-55% und 33-38%.

Jedoch nur etwa 30% der Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom befinden sich in einem operablen Stadium (siehe Abbildung 4.0). Das bedeutet für mehr als 2/3 der Patienten mit NSCLC eine schlechtere Prognose durch ein weit fortgeschrittenes Wachstum, frühe Metastasierung und Inoperabilität des Tumors. Die Frage, wie sich die lokale Ausbreitung aufhalten lässt, der Tumor verkleinert werden, eine sinnvolle Operabilität geschaffen, das Metastasierungsverhalten eingeschätzt und insgesamt damit die Prognose verbessert werden kann, ist die Intention zahlreicher Studien und hierzu sollte auch diese Arbeit beitragen.

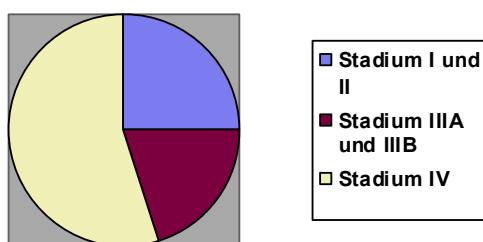


Abb. 4.0: Prozentualer Anteil der verschiedenen Stadien des NSCLC bei Diagnosestellung
(mod. nach Mountain CF, 1997)

In Abb. 4.0 ist der prozentuale Anteil der verschiedenen Stadien des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Diagnosesicherung dargestellt und daraus wird der hohe Anteil an fortgeschrittenen Stadien bei dieser Erkrankung ersichtlich. In der Lucas M.D. Studie mit dem Amendment 5 wurden Patienten mit histologisch gesichertem NSCLC des Stadium III aufgenommen.

4.1 Eine sorgfältige Stadieneinteilung mittels TNM-System ist entscheidend

4.1.1 Histologische Tumorsicherung

Symptome wie Dyspnoe, vermehrte Schleimbildung, Hämoptysen, Gewichtsverlust oder kardiovaskuläre Probleme führen die meisten Patienten zur ärztlichen Untersuchung. Eine Reihe von Studien (Depierre et al., 2002; Uy KL et al., 2007) mit zum Teil mangelhafter Vergleichbarkeit einzelner Studien untereinander zeigen, wie wichtig die ersten Schritte der Diagnostik sind. Werden die Patienten nicht genau nach den unten beschriebenen zyto-, histo- und radiologischen Maßnahmen eingeteilt, so sind die einzelnen Studien nur schwer miteinander vergleichbar. Es ergeben sich bessere Überlebenswerte bei Patienten die fälschlicherweise in ein weiter fortgeschrittenes Stadium eingeteilt wurden.

Einer der ersten Schritte in der Stufendiagnostik ist die Gewinnung von zytologisch und histologisch verwendbarem Material zur Sicherung und Klassifizierung des Tumorzelltypes mittels Bronchoskopie.

4.1.2 Lymphknotenstatus

Als nächstes ist eine exakte Abklärung des Lymphknotenstatus erforderlich. Bei den invasiven Maßnahmen zählt die Mediastinoskopie zum Goldstandard. Dadurch sind paratracheale, tracheobrochiale und Bifurkationslymphknoten erreichbar. Häufig wird dieser Eingriff video-assistiert durchgeführt. Die Rate falsch negativer Befunde wird mit 10% angegeben, der Anteil falsch positiver ist vernachlässigbar klein (Richter M et al., 2008).

4.1.3 Tumorstatus und Metastasensuche

Nach histologischer Sicherung erfolgt das Staging zur genauen Bestimmung des Tumorstadiums, das heißt, wie weit hat sich das Karzinom ausgebreitet. Zunächst ist es sinnvoll einen Röntgen-Thorax in zwei Ebenen durchzuführen. Radiologische Merkmale für einen Tumor in der Lunge können u.a. eine Hilusverdickung, eine Mediastinalverbreiterung und Atelektasen mit nachfolgender so genannter einseitiger, heller Lunge sein. Das Röntgenbild ermöglicht weiterhin erste Aussagen in Bezug auf Größe und Lokalisation. Die sich daran anschließende Untersuchung im Rahmen des Staging ist eine Sonographie bzw. Computertomographie unter Einschluss von Leber und Nebennierenloge. Am aussagekräftigsten ist hierbei die Spiral-CT mit Kontrastmittelgabe. Eine kaudokraniale Scanrichtung ermöglicht eine Minimierung der Artefaktneigung, die durch zu hohe

Kontrastmittelkonzentrationen in der Vena cava superior zu Beginn der Bolus-Gabe auftreten können (Laurent et al., 2006; Ukena et al., 2005).

Das Computertomogramm liefert Basisinformationen zur Lokalisation, Charakterisierung und Stadieneinteilung, die zur besseren Planung und Indikationsstellung von invasiven Maßnahmen notwendig sind.

Darüber hinaus erlaubt ein hochauflösendes CT (HRCT) eine Detailbeurteilung des Lungengewebes und genaueres Einschätzen von Lagebeziehungen des Herdes zu den Strukturen des Sekundärlobus.

Im Jahr 2005 wurde vom gemeinsamen Bundesausschuss die Untersuchung mittels Positronenemissionstomographie (PET) beim NSCLC positiv bewertet. Damit ergibt sich eine weitere Möglichkeit zur Charakterisierung unklarer Raumforderungen, zum Nachweis von Rezidiven, zur Bestimmung des Tumorstadiums und für die Metastasensuche. 2007 empfiehlt die European Society for Medical Oncology (ESMO) die Nutzung der PET bzw. PET-CT zum präoperativen Staging bei resektablen Tumoren, denn bei ca. 10% der Patienten wurde anhand dieser Untersuchung eine Änderung des Tumorstadiums vorgenommen (ESMO Guidelines Working Group, 2007).

Grundlage dieser Untersuchungsmethode ist die Annahme, dass Tumorzellen eine erhöhte Metabolisierung von Glukose haben, welche als Tracermolekül dem Patienten verabreicht wird. Die Anreicherung dieses Radiotracers in einem malignomverdächtigen Zellgebiet wird dann mit der Umgebung, also gesundem Gewebe verglichen.

Bei einer Verschattung unklarer Dignität kann ein positiver PET-Befund die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms auf > 95% erhöhen (Huber et al., 2001). Auch bei der Suche nach Lymphknotenmetastasen ist die PET mit einer Spezifität von 91% bis 96% und einer Sensitivität zwischen 79% und 88% dem CT überlegen (Spezifität und Sensitivität zwischen 60% und 75%).

Ebenso kann ein PET zur Therapieerfolgskontrolle herangezogen werden. Sowohl Sensitivität als auch Spezifität des PET korreliert deutlicher mit der pathologischen Untersuchung als das CT (Cerfolio et al., 2004).

Die feste Kombination aus PET und CT hat sich seit der Einführung 2003 als routinetaugliches und wertvolles Verfahren etabliert. Erst seit dieser Zeit ist eine Bildverschmelzung mit hoher Überlagerungsqualität möglich.

Jedoch ist es für die Metastasensuche im Gehirn auf Grund des dort natürlich hohen Glucosestoffwechsels ungeeignet. In diesem Fall wird von der ESMO eine zusätzliche Magnetresonanztomographie empfohlen.

Insgesamt wird eine Operation zur Verkleinerung der Tumorlast angestrebt. Dies ist auf Grund der Tumorgroße und der Ausbreitung nicht immer möglich. Deswegen wurde in der Lucas M.D. Studie eine präoperative Chemoradiotherapie vorgeschaltet. Dabei wurden 2 Arme verglichen, zum einen die späte, hyperfraktionierte Chemoradiotherapie und zum anderen die frühe, hyperfraktionierte Chemoradiotherapie.

4.2 Mögliche Ursachen der perioperativen Letalität

4.2.1 Das Alter der Patienten

Nach der Stadieneinteilung, wurden die Patienten der Lucas M.D. Studie nach dem Zufallsprinzip in die jeweiligen Studienarme eingeteilt. Trotzdem zeigt sich bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten eine unterschiedliche Altersverteilung. Im Arm 2 ist jede Altersgruppe entsprechend dem Vorkommen des NSCLC vertreten, im Arm 1 jedoch sind die Patienten im Alter von 46-50 und 56-60 Jahren kaum bzw. nicht vorhanden. Der überwiegende Teil der Patienten, nämlich 72% waren beim Zeitpunkt der Randomisierung älter als 60 Jahre. Beim Arm 2 hingegen sind dies nur 40%.

Trotzdem ist das mediane rezidivfreie Überleben beider Arme ähnlich. Die Patienten des Arm 2 überleben mit 332 Tagen minimal länger (Arm 1: 319 Tage).

Im Arm 1 fällt auf dass 26% der Patienten an den Folgen der Operation versterben. Die Betroffenen befanden sich alle im Alter zwischen 60 und 70 Jahren. Die perioperative Letalität beträgt bei einer Lobektomie 1,4 - 2,7%, bei einer Pneumonektomie steigt sie auf bis zu 7,9% (Wada et al., 1998; Ginsberg et al., 1983). Wie schon oben erwähnt, ist die perioperative Letalität in dem untersuchten Patientengut deutlich höher. Bei diesen 26% ist jedoch das Alter der Patienten nicht mit berücksichtigt worden. So sind im Arm 1 72% der operierten Patienten älter als 60 Jahre. Im Arm 2 hingegen ist ein höherer Anteil jüngerer Patienten operiert worden, wodurch auf Grund geringerer Multimorbidität auch von einer geringeren Sterblichkeit ausgegangen werden kann. Noch vor einigen Jahren war eine der häufigsten Ursachen für das Versterben nach der Operation das respiratorische Versagen der verbliebenen Lungenanteile. Durch moderne Technik wird eine bessere Einschätzung der postoperativen Lungenfunktion ermöglicht. Dazu gehört in erster Linie die Spirometrie und Blutgasanalyse. Der wichtigste Parameter, der sich aus der präoperativen Einsekundenkapazität (FEV1) und der durch Perfusionszintigraphie bestimmten Perfusion der Restlung errechnet, ist die postoperative Einsekundenkapazität. Diese sollte mehr als 1,2 Liter, mindestens aber 800ml betragen, um das Mortalitätsrisiko nicht zu erhöhen. Menschen

im höheren Alter haben häufig durch Vernarbungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine verminderte FEV1 und Lungenfunktion. Eine respiratorische Globalinsuffizienz bedeutet meist eine funktionelle Inoperabilität. Weitere Ursachen für eine erhöhte Mortalität sind, neben Infektionen und Embolien die Bronchusstumpfsuffizienzen. Aber mit der Einführung neuer Operationstechniken zum Beispiel dem Klammernahtgerät, dem so genannten Stapler oder durch chirurgische Bronchusstumpfdeckung mittels Muskelplastiken ist der Bronchusverschluss auch in weniger erfahrenen Händen sicherer geworden.

Im Falle der im Arm 1 untersuchten Patienten könnten die bei älteren Menschen typischerweise erniedrigte FEV1 und Lungenfunktion, sowie die durch Durchblutungsstörungen bedingten Wundheilungsstörungen oder Infektionsneigungen zu einer erhöhten Sterblichkeit der Patienten und somit zu einer Verzerrung der Werte geführt haben.

Der Körper eines Menschen ändert sich im Laufe der Jahre nicht nur äußerlich, auch Zellprozesse, wie Wundheilung und Infektionsabwehr laufen verlangsamt oder abgeschwächt ab. Dadurch ist auch ohne zusätzliche Schwächung durch eine Tumorerkrankung die erhöhte perioperative Letalität erklärbar. So beträgt zum Beispiel die Letalität bei einer einfachen, elektiven Cholezystektomie 0,1% und kann bei einem Patienten im Alter von 70 Jahren auf mehr als 10% ansteigen (Herold et al., 2004). So wird verständlich, dass die Tumorpatienten mit zunehmendem Alter und durch die körperliche Schwächung ein weitaus höheres Risiko eingehen, als jene die jünger und gesünder sind. Pete et al. (2007) werteten retrospektiv die kanadische JBR.10-Studie in Hinsicht auf Erkrankte im höheren Alter aus. Dabei wurde besonders auf Durchführbarkeit, Überleben und Toxizität einer Chemotherapie mit Vinorelbin/Cisplatin geachtet. Man verglich Patienten jünger als 65 Jahre mit älteren. Die Daten zeigten, dass es im Gesamtüberleben keinen signifikanten Unterschied gab, jedoch war zum einen die Dosisintensität in der Gruppe der jüngeren signifikant höher und zum anderen durchliefen weniger alte Patienten die gesamten Therapiezyklen. Insgesamt wurde eine unbedenkliche Durchführbarkeit der Therapie bis zum 75. Lebensjahr beschrieben. Für Patienten über diesem Alter liegen nicht genügend Fallzahlen vor und bei einigen ergaben sich negative Effekte, weshalb empfohlen wird weitere Studien abzuwarten. Weiterhin ergab die Studie ein signifikant häufigeres Auftreten des Adenokarzinoms bei jüngeren Patienten (≤ 65 Jahre 58%; > 65 Jahre 43%). Dies konnte bei unserem Patientenkollektiv bestätigt werden. Im gesamten Patientenkollektiv waren 62,5% der Patienten mit Adenokarzinom zum Zeitpunkt der Randomisierung jünger als 65 Jahre.

4.2.2 Die präoperative Behandlung

Wie schon erwähnt fällt auf, dass keiner der untersuchten Patienten im Arm 2 im Zusammenhang mit der Operation verstarb. Dies könnte zum einen, wie schon erwähnt, mit dem Alter der Patienten erklärbar sein, aber zusätzlich kann es auch mit dem unterschiedlichen präoperativen Therapieverlauf im Zusammenhang stehen. Die Patienten des Armes 1 erhielten im Abstand von 14 bis 28 Tagen vor der Operation den letzten Zyklus Chemoradiotherapie mit Taxol und Carboplatin. Dass es nach einer thorakalen Strahlentherapie zu einer Strahlenpneumonitis kommen kann, ist allgemein bekannt. Weiss et al. veröffentlichten 1990 eine Studie über Fälle von akuten pulmonalen Infiltrationen nach einer Chemotherapie mit Paclitaxel. 27 der 301 Patienten zeigten pulmonale Reaktionen, wie Dyspnoe und Bronchospasmus. Allerdings wurde nur etwa die Hälfte der Patienten mit der heute verwendeten Prämedikation behandelt, was die Aussagefähigkeit der Studie über die Toxizität einschränkt.

Taxane gelten als strahlensensibilisierend, weiterhin wirken sie auf das Immunsystem und es kann zu entzündlichen Reaktionen kommen. Die Studie von Reckzeh et al. (1996) zeigt das die Pneumonitisrate bei gleichzeitiger Radiochemotherapie mit Paclitaxel zunimmt. Eine aktuellere Phase-II-Studie berichtet von einer Pneumonitisrate von 11%, 17% verstarben. In dieser Studie wurde bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium III eine Induktionschemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin vor einer simultanen Radiochemotherapie mit Gemcitabin durchgeführt (Blanco et al., 2004).

Die Operation nach einer solchen neoadjuvanten Therapie ist mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden. Hierbei ist, wie oben erwähnt, das Risiko nach einer Radiochemotherapie weitaus höher, als bei einer alleinigen Induktionschemotherapie. Pneumonitiden, Alveolitiden und Permeabilitätsschäden, die durch die präoperative Therapie induziert werden können, sind mögliche Komplikationen, die im Zusammenhang mit der perioperativen Letalität stehen können. Auch Gefäßerkrankungen, wie Vaskulitiden, Lungenembolien oder Thrombosen können postoperativ zum Versagen der Restlung führen. Intraoperativ zeigen sich nach einer kürzlich durchgeführten Radiatio vermehrt Gewebefibrosierungen, die das Freipräparieren erschweren und zu vermehrten intraoperativen Blutverlusten führen. Dies wiederum führt zusätzlich zu erschwerten Operationsbedingungen und somit zu einer verlängerten Operationszeit. Dadurch erhöht sich wieder das Risiko von Thrombosen oder Embolien, Infektionen und postoperativen Wundheilungsstörungen.

Um diese Komplikationen zu verringern, reduzierten Blanco et al. (2004) die Dosis der Chemotherapeutika. Damit sank die Anzahl der tödlichen Komplikationen auf 4%, die

Pneumonitisrate stieg allerdings auf 17% an. In der Lucas M.D. Studie erfolgte ebenfalls eine Dosisanpassung nach aktueller Studienlage, dennoch kam es zu schweren Erkrankungen zum Teil mit tödlichem Ausgang. Ein weiterer Schritt, um ein möglichst hohes operatives Überleben in der Lucas M.D. Studie zu erzielen, erfolgte durch die, wie in der Studie von Sander et al. (1999) beschriebene Verbesserung der Strahlentherapie.

Sander et al. haben 1999 mit einer multizentrischen Studie über die Form der Strahlentherapie schon vor Jahren einen großen Fortschritt erreicht. Mit einer hyperfraktioniert akzelerierten Bestrahlung kann, neben der Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit, ein größerer Therapieerfolg als mit einer konventionellen Strahlentherapie erzielt werden. Durch die Fraktionierung der Strahlentherapie werden die Toxizität und die Belastung für den menschlichen Körper so niedrig wie möglich gehalten. Das Plattenepithelkarzinom der Lunge spricht besonders gut auf diese Art der Therapie an. In der Lucas M.D. Studie erfolgte die Bestrahlung fraktioniert 2x täglich mit jeweils 1,5 Gy 5 Tage die Woche über insgesamt 2-3 Wochen.

Trotz vieler Verbesserungen in der Technik zeigen sich immer wieder Grenzen. So ergab eine auf dem Kongress der Amerikanischen Krebsgesellschaft (ASCO) 2008 veröffentlichte Studie, dass es durch eine kombinierte Radiochemotherapie im fortgeschrittenen Stadium III zu keiner Verbesserung des Überlebens bzw. des Ansprechens kam. Mehr noch zeigte sich eine signifikant erhöhte Toxizität der Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiatio (Ardizzoni et al., 2008). In beiden Armen der Lucas M.D. Studie kamen sowohl die in der Studie von Reckzeh et al. (1996) verwendeten Taxane, als auch Platinpräparate, wie bei Blanco et al. (2004) zum Einsatz. Jedoch summierte sich zu der erhöhten Toxizität der Chemotherapie die kurz vor der OP durchgeführte, wenn auch hyperfraktionierte Radiotherapie. Das Zusammenwirken all dieser Faktoren könnte im Vergleich zum Arm 2 zu einer erhöhten Letalität im Arm 1 geführt haben.

Um jedoch weitere Veränderungen und Neuerungen der Strahlenintensität bzw. Bestrahlungstechnik zu entwickeln und zu beurteilen, müssen mehr Patienten im Rahmen von innovativen, kontrollierten Studien behandelt werden. Eine Optimierung der gesamten Therapie kann eventuell in Zukunft mit Hilfe der Kombination aus 3D-/4D-Radiotherapie, der Verbesserung der Navigationsmöglichkeiten oder der atemgesteuerten Applikation der Radiotherapie einschließlich stereotaktischer Techniken ermöglicht werden.

4.2.3 Das Zellzahlverhalten zirkulierender Tumorzellen

Ein weiterer Ansatz ist eine Optimierung des Therapieverlaufes anhand der Bestimmung der im Blut zirkulierenden Tumorzellen. Man geht davon aus, dass diese Zellen einen Platz im Organismus finden, wo ähnliche Bedingungen wie im Ausgangsorgan vorherrschen und sich dort festsetzen, und so Metastasen bilden. Diesen Weg, als hämatogene Metastasierung bezeichnet, gilt es zu unterbinden. Ähnlich wie bei anderen Tumorerkrankungen sind auch beim NSCLC die Metastasen für die Prognose entscheidend. Wahrscheinlich manifestieren sie sich als Mikrometastasen schon vor dem Zeitpunkt der Operation.

Die Aussendung von im Blut zirkulierenden Tumorzellen zu bestimmten Zeitpunkten lässt sich anhand der Zellzahlverläufe der untersuchten Patienten der Lucas M.D. Studie verdeutlichen. Es zeigt sich bei beiden Armen, jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten, eine auffällige Zellzahlerhöhung. Bemerkenswert ist, dass beide Studiengruppen zum Zeitpunkt der Randomisierung eine erhöhte Zellzahl haben. So ergeben sich bei dem überwiegenden Teil der untersuchten Patienten Zellzahlen von weit über 1000 pro ml. Einige weisen niedrigere Zahlen auf, dies lässt sich jedoch nicht in Zusammenhang mit den untersuchten Tumorstadien bringen. Auch lassen sich keine Rückschlüsse auf das progressionsfreie Überleben daraus ableiten.

In beiden Studienarmen fallen die Zellzahlen nach der Chemotherapie ab. Im Arm 1 steigen die Zellzahlen anschließend wieder an, ein Maximum der Zellzahl ist zum Zeitpunkt des zweiten Zwischenstaging erreicht, also nach der Radiochemotherapie. Beim Arm 2 zeigt sich ebenfalls ein Anstieg der Zahl zirkulierender Zellen bei und nach der Radiochemotherapie, also um das Zwischenstaging 1. Auch in diesem Arm zeigt sich der Zellzahlabfall unter der Chemotherapie deutlich. In der Studie von Kienle et al. (2003) wurde das oben genannte bestätigt. Es konnte eine deutliche Verringerung der Tumorzellen im Blut und im Knochenmark nach einer Chemotherapie bei 142 Darmkrebspatienten nachweisen werden. Man unterschied zwischen Patienten mit und ohne Chemotherapie vor der Operation. Der Nachweis der im Blut und im Knochenmark frei zirkulierenden Zellen erfolgte jedoch mittels RT-PCR für den Tumormarker CK-20. Dabei konnten Tumorzellen bei 33% der Patienten ohne Chemotherapie vs. 16,7% mit Chemotherapie im Knochenmark und bei 55,6% vs. 40% der Patienten im Blut nachgewiesen werden. Eine weitere Studie über das Zellzahlverhalten zirkulierender Tumorzellen ist die von Xenidis et al. (2009). Untersucht wurde das Blut von Mammakarzinompatienten vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie auf CK-19 mRNA-positive Tumorzellen. Auch in dieser Studie kam es zu einem Abfall der Zellzahl unter

Chemotherapie. Bei den Patienten, bei denen es zu keinem Zellzahlabfall kam, konnte signifikant häufiger ein Rezidiv oder ein Fortschreiten der Erkrankung nachgewiesen werden. Vergleicht man das Verhalten der Zellzahlen der Patienten der Lucas M.D. Studie mit dem Tumorstadium, so ergibt sich ein ähnlicher Verlauf im Stadium IIIA und IIIB. Bei der statistischen Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Tumorstadium zeigt sich jedoch ein Unterschied. Es verstarben signifikant mehr Patienten im Stadium IIIB.

Aus der Kaplan-Meier-Kurve, zunächst des Armes 1, ergibt sich für das Stadium IIIA ein medianes Überleben von 674 Tagen im Vergleich zu 228 Tagen im Stadium IIIB, das zwar eine Tendenz aufzeigt, jedoch nicht signifikant ist. Wird in der Kaplan-Meier-Kurve mitberechnet, dass jeweils drei Patienten stadienunabhängig im Zusammenhang mit der Operation verstarben, so ergibt sich eine hoch signifikant, um 87 Tage längere Überlebenszeit des Stadiums IIIA.

Im Arm 2 zeigt sich ein anderes Bild. Die Patienten leben im Stadium IIIB 89 Tage länger, dieses Ergebnis ist allerdings nicht signifikant. Die Ursache für die längere Überlebenszeit dieses weiter fortgeschrittenen Stadiums könnte im Alter der untersuchten Patienten begründet liegen. Im Stadium IIIB sind 45% jünger als 55 Jahre, im Stadium IIIA sind es jedoch nur 32%. Im Stadium IIIA sind alle über 45 Jahre und 33% sind sogar älter als 66 Jahre. Im Stadium IIIB hingegen sind 18% jünger als 45 Jahre. Dadurch kann es zu einer Verzerrung der Überlebenszeit kommen.

Die signifikanten Unterschiede im Überleben in den einzelnen Tumorstadien des untersuchten Kollektives bestätigen die schon erwähnten zahlreichen Studien über das jeweilige Gesamtüberleben (Depierre et al., 2002; Le Chevalier et al., 1991; Mountain, 1997; Saunders, 1999).

Die in der Lucas M.D. Studie untersuchten Patienten zeigen immer wieder Änderungen im Verlauf ihrer Zellzahlen. Zum einen, die schon erwähnte Verminderung der Zellzahlen unter der Chemotherapie, zum anderen auch Anstiege zu unterschiedlichen Zeiten, zum Beispiel unter der Radiochemotherapie oder zu den Nachuntersuchungsterminen nach Abschluss der Primärtherapie. Diese Zellzahlanstiege der nachgewiesenen Zellen im Blut könnten jeweils die Zeitpunkte sein, zu denen die Metastasenbildung beginnt. Zu diesem Zeitpunkt wird eine besonders hohe Anzahl von Tumorzellen freigesetzt, die über das Blut jedes Körperteil und somit jedes Organ erreichen und sich dort als Absiedlung festsetzen können.

Der stadienabhängige Therapieansatz des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist der Versuch, den Tumor zu verkleinern und eine Streuung in andere Organe zu verhindern. Sind schon mikroskopische Absiedlungen entstanden wird versucht eine Kontrolle darüber zu

erreichen. Dabei wird auf Verbesserung alter und auf Entwicklung neuer Therapieansätze gesetzt. Gerade bei Stadien, wie dem Stadium III in der Lucas M.D. Studie in denen zunächst keine Operation möglich ist, setzt man auf Multimodalität. Zum Beispiel wird versucht mit dem Einsatz neoadjuvanter, präoperativer Therapien neben einer Verkleinerung und damit eine eventuelle Resektabilität des Tumors, eine Behandlung von Mikrometastasen und eine Prognoseverbesserung zu bewirken. Ein weiterer Vorteil ist, dass im Vergleich zur postoperativen Therapie bei 90% der Patienten die geplante Chemotherapiedosis gegeben werden kann. Dies ist adjuvant dagegen nur bei etwa der Hälfte der Patienten möglich (Alam N et al., 2005).

In zwei kleinen Studien wurde ein signifikanter medianer Überlebensvorteil mit 64 vs. 11 und 26 vs. 8 Monate für eine neoadjuvante Chemotherapie gefunden (Rosell et al., 1994; Roth et al., 1994). Die Aussagefähigkeit dieser Studien ist jedoch fraglich, da aufgrund einer fehlenden prätherapeutischen Mediastinoskopie eine ungleiche Verteilung der Stadien in die jeweiligen Arme denkbar ist. Auch bei einer größer angelegte Studie mit 355 Patienten wurde keine exakte Stadieneinteilung durchgeführt, diese ergab allerdings keine signifikanten Überlebensvorteile für die neoadjuvante Chemotherapie (Depierre et al., 2002). Für das untersuchte Stadium IIIA-N2 konnte jedoch die Intergroupstudie 0139 nach genauem Staging mit 24 Monaten einen Vorteil im progressionsfreien Überleben nach Induktionschemotherapie und Operation aufzeigen (Uy KL et al., 2007). Wie wichtig trotz modernster CT- und PET-Verfahren nicht nur die Histopathologie sondern auch die Klinik bei der prätherapeutischen TNM-Einteilung ist, zeigt diese Studie, bei der es nur in 63% der Fälle zu einer Übereinstimmung des prätherapeutischen klinischen T-Status mit dem postoperativen pT-Status kam. Hierbei wurde in 15% die Bildgebung unterschätzt, in 22% überschätzt. Als noch schwieriger gestaltet sich die Einschätzung der befallenen Lymphknoten. In einer Vergleichsstudie wurde eine Übereinstimmung von nur 46% ermittelt (Hoffmann et al., 2002). Das ist dann für den Patienten entscheidend, wenn zum Beispiel eine Operation nicht durchgeführt wird, weil die Bildgebung ein Stadium N3, Befall supraclavikulärer Lymphknoten ergeben hat und dieses Stadium eine kurative Resektion ausschließt.

Die Studie von Scaliotti et al. (2008), die auf der Tagung der Amerikanischen Krebsgesellschaft 2008 vorgestellt wurde, ergab für die Stadien IB bis IIIA einen signifikanten Vorteil nicht nur für das 3-Jahres progressionsfreie Überleben sondern auch für das 3-Jahres-Gesamtüberleben beim Vergleich des neoadjuvanten Chemotherapie-Arms Cisplatin/Gemcitabin mit einem alleinigen Chirurgiearm. Bei dieser Studie stellte sich heraus, dass es durch neoadjuvante Therapie keinen Überlebensvorteil für die frühen Stadien IB bis

IIA gab. Jedoch konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten der neoadjuvanten Gruppe gegenüber der alleinigen Chirurgie in den Stadien IIB bis IIIA gefunden werden.

Eine weitere Studie (Mina et al. (2008)) verglich 2 Konsolidierungstherapie-Arme im inoperablen Stadium III. Im ersten Arm erfolgte die Therapie mit Docetaxel nach simultaner Radiochemotherapie, im Zweiten nur die Chemostrahlentherapie mit Cisplatin und Etoposid. Nach der Auswertung aller Daten konnte eine Konsolidierung im Stadium III nicht empfohlen werden, da es zum einen keine Verlängerung der Überlebenszeit gab und zum anderen die Toxizität signifikant unter Docetaxel anstieg.

Ähnliche Ergebnisse, wie in der Lucas M.D. Studie, wurden auch in anderen Studien erzielt. Diese Studien untersuchten die Induktionstherapie. In einer dieser Studien, die zuvor schon erwähnte nordamerikanische Intergroup-Studie 0139, wurden 200 Patienten im Stadium IIIA mit Etoposid/Cisplatin parallel zur Radiatio und anschließend singulär mit Chemotherapie behandelt, ein definitives Ergebnis steht noch aus. Es wurde jedoch von guten Langzeitergebnissen berichtet (Uy KL et al., 2007). Eine andere Studiengruppe hat sich ebenfalls mit Induktionsschemostrahlentherapie gefolgt von Operation beschäftigt, die allerdings aufgrund der zu geringen Patientenzahl statistisch nicht verwertbar war (Eberhardt et al., 2003).

Die Non-small-cell Lung Cancer Collaborative Group führte eine retrospektive Metaanalyse in einem Untersuchungszeitraum von 23 Jahren durch, wobei sich ein signifikanter Überlebensvorteil mit einer kombinierten Radiochemotherapie herausstellte. Dabei erwies sich insbesondere eine Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie als vorteilhaft (Bedano et al., 2006).

Eine randomisierte Phase-II-Studie von Belani et al. (2005) verglich eine Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel vor oder nach Bestrahlung. Es konnte eine günstigere Überlebensrate im adjuvanten Arm festgestellt werden, wobei in diesem jedoch die Toxizität insbesondere die Lungentoxizität erhöht war.

Die Studiengruppe von Huber et al. (2004) konnte ebenfalls zeigen, dass das mediane progressionsfreie Überleben von 5,6 auf 11,4 Monate durch Paclitaxel simultan zur Strahlentherapie verlängert wurde. Hierbei profitierten insbesondere die Patienten im Stadium IIIA und die Patienten über 60 Jahre von der gleichzeitigen Chemostrahlentherapie.

In der Cochrane-Metaanalyse, ein Studienvergleich, der ausschließlich publizierte und zensierte Gesamtergebnisse über simultane Strahlenchemotherapie vs. alleinige Strahlentherapie verwendete, zeigte einen zwar nur kleinen aber signifikanten Überlebensvorteil mit der Kombination aus Radiatio und Chemotherapie, so betrug das

relative Risiko innerhalb von 2 Jahren zu sterben 0,93. Auch das krankheitsfreie Überleben war deutlich verbessert.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Metaanalyse von Aupérin et al. (2006). Hier betrug das Fünfjahresüberleben im Arm der simultanen Therapie 25,4% im Vergleich zur definitiven Strahlentherapie mit 21,4%.

Anhand dieser Vielzahl an Studienergebnissen ist die Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung derzeit als die Therapie der Wahl beim inoperablen Stadium III unumstritten. Wann jedoch der beste Zeitpunkt für die Therapie ist und welches die Reihenfolge ist, die den meisten Erfolg verspricht, bleibt fraglich. Bis zur sicheren Zulassung einer definitiven präoperativen Therapie werden noch zahlreiche Studien notwendig sein. Dies gilt insbesondere bei Stadien in denen eine sichere R0-Resektion auf Grund des fortgeschrittenen Tumorwachstums nicht möglich ist. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf einer Verbesserung des Gesamtüberlebens mit möglichst hoher Lebensqualität.

Die neoadjuvante Therapie des Stadium III in der Lucas M.D. Studie bestand, wie schon erwähnt, aus einer initialen (Arm 2) versus einer verzögerten Chemoradiotherapie im Arm 1. Die Ergebnisauswertung ergab primär keinen signifikanten Unterschied im medianen Überleben zwischen den beiden Studienarmen ($p=0,762$). Demnach verlängert keine der beiden Therapieformen das Überleben der Patienten. Ein großer Unterschied im Überleben entsteht jedoch, wenn man in der Kaplan-Meier-Kurve alle Patienten, die im Zusammenhang mit der Operation versterben aus den Berechnungen herausnimmt. Dabei zeigt sich ein Überlebensvorteil von 118 Tagen für den Arm 1. Patienten des Arm 1 leben nach Aufnahme in die Studie im Median noch 450 Tage, die des Arm 2 nur 332 Tage. Geht man also davon aus, dass man die Operationsbedingungen bzw. die Ursachen für das postoperative Versterben beheben könnte, so würden die Patienten des Studienarmes 1 längeres Überleben aufweisen.

Ähnliche Ergebnisse wie in der Lucas M.D. Studie wurden auch in anderen Studien der letzten Jahre erzielt, so zum Beispiel in der ALPI, ANITA oder IALT-Studien. Diese Studien basieren jedoch auf einer adjuvanten und nicht wie in der Lucas M.D. Studie auf einer neoadjuvanten Therapie. Diese Studien wurden 2006 in der großen LACE-Metaanalyse über das Überleben nach adjuvante Chemotherapie zusammengefasst.

Neben dem Zeitpunkt der Therapie ist eine weitere entscheidende Ursache für die Abweichung des medianen Gesamtüberlebens der Lucas Studie von den Ergebnissen der oben genannten Studien die Stadienunterschiede. Diese großen randomisierten Studien beinhalteten Patienten im Stadium II bis IIIA nach kompletter R0-Resektion und schlossen alle das Stadium III B aus. Die Lucas M.D. Studie schloss dieses Stadium hingegen nicht aus. Somit

sind die Studien was das mediane Überlebenszeit aller Stadien betrifft nicht vergleichbar, jedoch aber im Bezug auf das Stadium IIIA. Wie schon erwähnt weist das Stadium III A der Lucas M.D. Studie einen Überlebensvorteil von 450 Tagen auf. Somit sind die Ergebnisse der Lucas M.D. Studie für das Stadium III A mit einem Gesamtüberleben von 674 Tagen ähnlich denen des Stadium IIIA der oben genannten adjuvanten Studien.

4.3 Zirkulierende Tumorzellen - prädiktiver und prognostischer Faktor

Die Messung der Zellzahlen in der Lucas M.D. Studie zeigt während der Therapie abfallende und ansteigende Zellzahlen. So werden beispielsweise direkt nach der Chemotherapie nur geringe oder teilweise gar keine Zellzahlen gemessen und nach Radiochemotherapie Werte bis 43000 pro ml. Da man diese Werte relativ zeitnah zum Ereignis misst, ist es somit eine Art Therapiemonitoring. 2008 stellten Pachmann et al. eine weitere Studie zum Therapiemonitoring mittels im Blut nachweisbarer Tumorzellen bei Mammakarzinompatientinnen vor. Die zum Nachweis dienende Methode war, wie in dieser Arbeit, das Laser Scanning Cytometer. Ergebnis dieser Arbeit war eine 12-mal höhere Erkrankungsrate bei Frauen, bei denen ein hoher Anstieg der Anzahl zirkulierenden Zellen nachgewiesen wurden.

Schon frühere Untersuchungen belegten die Aussagekraft dieser im Blut vorhandenen Krebszellen für die Wirkung der neoadjuvanten Therapie. Auch bei anderen Tumorarten, wie Mamma-, Prostata- und Dickdarmkrebs, spielen diese Zellen eine Rolle.

In den letzten Jahren wurde bei Patienten mit Mamma- oder kolorektalem Karzinom der Einfluss zirkulierender Tumorzellen beobachtet. So untersuchten Stathopoulou et al. (2002) das Blut von Brustkrebspatientinnen auf zirkulierende Tumorzellen. Es zeigte sich, dass der Nachweis der Expression von Cytokeratin-CK-19-mRNA-positiven Zellen mit Hilfe von RT-PCR mit einer signifikant kürzeren progressionsfreien Zeit und Gesamtüberlebenszeit in Verbindung steht. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Xenidis et al. im Jahre 2003.

Eine andere Art des Nachweises zirkulierender Tumorzellen ist die Cytokeratin-Immunfluoreszenz in Kombination mit magnetischer Anreicherung von Zellen mit speziellen epithelialen Oberflächenantigenen. Die Ergebnisse wurde von Cristofanilli et al. (2004) veröffentlicht. Auch diese Studiengruppe bestätigte ebenfalls beim metastasierten Mammakarzinom die Prognoseverschlechterung durch die in der Blutbahn nachweisbaren Zellen.

Hardingham et al. (2000) untersuchten die Expression weiterer Tumormarker, diesmal jedoch bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. Es gelang ihnen mittels immunomagnetischer

Selektion zirkulierende Tumorzellen nachzuweisen und diese wiederum mit einer schlechten Prognose in Verbindung zu bringen.

Die Methode der Messung von Zellen mittels Magneten oder die Laser Scanning Cytometrie ermöglicht bei 92% aller Mamma- und Lungenkarzinome nicht nur die Erkennung von zirkulierenden Tumorzellen, sondern auch eine quantitative Analyse der Zellen (Pachmann et al., 2005).

In der Analyse der Lucas M.D. Studie zeigte sich ein indirekter Zusammenhang zwischen dem Zellzahlanstieg und der Rezidiv- beziehungsweise der Progressionsrate.

Nach Abschluss der Chemostrahlentherapie schließt sich an den Anstieg ein Zellzahlabfall an und dieser ist wiederum signifikant mit der Progression der Erkrankung verbunden ist ($p_{\text{Arm1}}=0,048$; $p_{\text{Arm2}}=0,005$).

Im Arm 2 wird zusätzlich folgendes deutlich: der Anstieg der Zellzahl zum Zwischenstaging 1, also nach der Chemoradiotherapie, steht direkt mit der Progressionsrate signifikant in Verbindung ($p=0,005$). Das bedeutet alle 7 Patienten, die eine Erhöhung der Zellzahl zeigen, rezidierten.

Im Arm 1 weisen 7 der 12 Patienten mit Zellzahlanstieg nach der Chemostrahlentherapie, hier jedoch kurz vor der Operation, ein späteres Rezidiv beziehungsweise eine Progression auf ($p=0,049$). Ebenfalls eindrucksvoll ist, dass nach Abschluss der Therapie zwar beide Arme eine konstant hohe Zellzahl aufweisen, dass sich jedoch bei der überwiegenden Patientenzahl im Arm 2 eher eine Zellzahlerhöhung nachweisen lässt. Im Arm 1 nimmt hingegen die Zahl der Patienten mit Zellzahlabfall zu.

Vergleicht man die Zellzahlverläufe der Patienten des Armes 1 mit kompletter Remission und denen, die ein Rezidiv aufwiesen beziehungsweise die, die postoperativ versterben, folgendes auf:

Die Patienten mit kompletter Remission zeigen einen starken Abfall zum Zeitpunkt des 3. oder des 6. Follow up und danach keinen erneuten Anstieg der Zellzahl bis zur 9. Kontrolluntersuchung. Die Patienten mit späterem Rezidiv, zeigen einen frühzeitigen Wideranstieg.

Bei allen Patienten, die an beziehungsweise im Zusammenhang mit der Operation verstorben sind, lässt sich ein starker Abfall zu Therapiebeginn, also ein primär gutes Ansprechen der zirkulierenden Tumorzellen nachweisen. Doch schon zum Zwischenstaging 2 steigt die Anzahl der im Blut nachweisbaren Tumorzellen zum Teil sogar über den Ausgangswert hinaus an.

Im Arm 2 verhält sich der Zellzahlverlauf zwischen dem 3. und 6. Follow up ähnlich, ist jedoch nicht so eindrucksvoll wie im Arm 1.

Diese Vergleiche hinsichtlich der Rezidivrate zu diesen späten Zeitpunkten ergaben keine signifikanten Ergebnisse.

4.4 Proteine, Enzyme und andere Biomarker als weitere Prognosefaktoren

Eine prospektive Aussage, im Sinne einer Voraussage eines Ereignisses anhand der Zellzahlverläufe ergibt, ist noch offen. Denn zum Zeitpunkt der Zellzahlerhöhung kann der behandelnde Arzt nicht abschätzen, wie hoch die nächste Messung sein wird, ob sie weiter steigt oder ob sie fällt. Somit lässt sich kein Akutbehandlungsplan für die Patienten zu diesem Zeitpunkt aufstellen. Was jedoch ersichtlich wird ist, dass es nach Chemoradiotherapie zu einem Anstieg der frei zirkulierenden Tumorzellen kommt und das dieser Anstieg bei vielen Patienten indirekt mit einem Rezidiv bzw. mit einer Progression in Verbindung steht. Warum allerdings auch Patienten, die diese Zellzahlerhöhung und den anschließenden Abfall zeigten eine komplette Remission aufweisen, ist unklar. Vermuten könnte man genetische Faktoren, sowie die verschiedenen Proteine, die Gegenstand aktueller Forschung sind. So wird nach einer retrospektiven Auswertung der IALT-Studie vermutet, dass es Resistenzen gegen platinhaltige Chemotherapeutika gibt. Die erneute histochemische Aufarbeitung einer Studie durch Soria et al. (2007) bestätigte die Vermutung, dass die Ursache für das Nicht-Ansprechen einiger Patienten im ERCC1-Enzym liegen könnte. Bei Patienten mit negativem ERCC1-Satus fand sich eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit. Bei den Patienten, bei denen man eine Expression von ERCC1-mRNA im Tumor und damit die Möglichkeit zur vermehrten Bildung dieses Nukleotidexzisionsreparatur-Enzyms nachgewiesen hatte, konnte mit oder ohne adjuvante Chemotherapie kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Basierend auf diesem Wissen und der zusätzlichen Erkenntnis, dass die Überexpression der Ribonucleotidreduktase M1 eine wichtige Rolle bei der Hemmung der zytostatischen Wirkung von Gemcitabin spielt, entstand eine neue Studie. Diese Studie von Simon et al. (2007) ergab ein mediane Überleben im Stadium IIIB/IV von 13,3 Monate. Dieses Ergebnis erzielten sie, indem den Patienten je nach RRM1- oder ERCC1-Expression Gemcitabin versus Vinorelbin beziehungsweise Carboplatin versus Docetaxel verabreicht wurde.

Ein weiteres interessantes Ergebnis erbrachte die Veröffentlichung von Tsao et al. (2007), die das schon seit langem bekannte Tumorsuppressorgen p53 untersuchte. Diese JRB.10-Studie zeigte, dass eine hohe p53-Expression ein prädiktiver Marker für eine Verbesserung des Überlebens durch eine adjuvante Chemotherapie ist.

Dies sind Möglichkeiten zur Verbesserung der Therapie und Überprüfung der Therapiefähigkeit jedes einzelnen Patienten. Jedoch ist ein Nachweis einer Überexpression der verschiedenen Marker methodisch sehr aufwendig und steht somit für den klinischen Routineeinsatz derzeit nicht zur Verfügung. Aber diese Studien zeigen auch, dass es für den Fall einer Resistenz oder eines Rezidives ebenfalls wichtig ist Ausweichmöglichkeiten zu haben beziehungsweise zu entwickeln.

4.5 Therapiemöglichkeiten bei älteren und multimorbiden Patienten

Vielen multimorbiden oder älteren Patienten ist eine platinhaltige Chemotherapie nicht mehr zumutbar. Zu viele schwerwiegende Nebenwirkungen und Komplikationen würden nicht nur die Lebensqualität stark einschränken, sondern das verbleibende Leben durch zusätzliche Erkrankungen, wie gastrointestinale Beschwerden, Neurotoxizität und Nierenversagen verkürzen. Doch trotz des Alters oder möglicher Nebenerkrankungen fühlen sich die meisten Patienten im Stich gelassen und sind enttäuscht, wenn ihnen keine anderen Therapieoptionen genannt werden. Eine Metaanalyse, die 37 Studien beinhaltete, verglich platinhaltige mit platinfreien Therapien und kam zu dem Ergebnis, das sich zwar in der Gesamtanalyse ein Überlebensvorteil für platinhaltige Kombinationen fand, sich aber die Signifikanz in den Einzelanalysen von platinhaltiger Therapie mit platinfreier Kombination mit Chemotherapeutika der 3. Generation nicht bestätigte (D'Addario et al., 2005). Demnach bieten platinfreie Kombinationen auch den Patienten, für die eine platinbasierte Therapie nicht in Frage kommt, eine Therapieoption. Des Weiteren kann auch bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum in Erwägung gezogen werden. Jedoch sollte bei älteren Patienten mit gutem Allgemeinzustand weiterhin eine platinbasierte Kombinationstherapie als First-Line-Therapie durchgeführt werden. Hierbei empfiehlt sich neben Cisplatin das weniger toxische Carboplatin. Die medianen Überlebenszeiten von 7,1-11,4 Monaten liegen nur gering unter denen des Cisplatin mit 7,2-15,8 Monaten (Gridelli et al., 2005; Deppermann et al., 2004).

Da das Patientenalter der Lucas M.D. Studie zum überwiegenden Teil über 60 Jahren lag, scheint die Wahl des Carboplatins berechtigt. Jedoch gibt es bislang keine positiven Daten aus klinischen Studien, bei denen es zu einer verbesserten Wirkung der Strahlentherapie durch Carboplatin kam. Daher warnen einige Autoren vor der Kombination von Carboplatin und einer Strahlentherapie. So könnte man annehmen, dass die Summe und vor allem die Reihenfolge aus Chemotherapie und Chemostrahlentherapie einen großen Einfluss auf den Ausgang der Operation in der Lucas M.D. Studie hatte. 26 % der Patienten im Arm 1 starben

im Zusammenhang mit der Operation. Kein Patient im Arm 2 verstirbt in diesem Zusammenhang. Im Arm 2 fällt durch die veränderte Reihenfolge die Summation der toxischen Substanzen weg. Somit zeigt sich erneut, wie wichtig eine Veränderung des Ablaufs einer Therapie sein kann und das neue weniger toxische Medikamente entwickelt werden müssen.

Ein Schritt in diese Richtung ist ein neues Medikament der 3. Generation. Scagliotti et al. konnten nachweisen, dass die Kombination aus Pemetrexed und Cisplatin der aus Gemcitabin und Cisplatin in keiner Weise unterlegen ist. Jedoch zeigte Pemetrexed bei einer Subgruppenanalyse der Adeno- und Plattenepithelkarzinomen eine deutlich verminderte Aktivität. Was hierfür die Ursache ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Deshalb ist Pemetrexed in der Kombination mit Cisplatin auch nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen von der EMEA zugelassen worden.

Bislang war Docetaxel das Mittel der Wahl zur Behandlung von Rezidiven beim NSCLC. Es erwies sich in mehreren Studien als zuverlässig und mit einer Verlängerung der Überlebenszeit und einer Abnahme der Symptome als vorteilhaft (Fossella et al., 2004). Allerdings zwang die hohe Toxizität, insbesondere in hämatologischer Sicht und wegen des Haarausfalls über Verbesserungen nachzudenken. In der Phase-III-Studie wurde das Präparat der 3. Generation Pemetrexed mit Docetaxel in der Zweit-Linien-Therapie verglichen. Dabei fanden sich vergleichbare Überlebenszeiten und Ansprechraten. Die Toxizität und die Komplikationsrate unter Pemetrexed waren deutlich reduziert (Hanna et al., 2004). Seit 2004 steht dieses multitarget Antifolat als Alternative zur Standardtherapie des rezidivierten NSCLC ebenfalls zur Verfügung.

4.6 Therapieansatz auf Rezeptorebene

Eine neue und viel versprechende Richtung der Therapie ist die „targeted“-Therapie. Dieser auf die Molekular- beziehungsweise Rezeptorebene gerichtete Ansatz zeigt in mehreren Studien seine Wirkung. Ein Hauptangriffspunkt ist neben der Angiogenese, der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR). Er konnte unter anderem bei 40-80% aller NSCLC im überexprimierten Zustand nachgewiesen werden (Fischer et al. 2002). Je höher die Überexpression ist, desto schlechter ist die Prognose für den Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom.

Als transmembranöses Protein bindet er epidermale und transformierende Wachstumsfaktoren (EGF und TGF- α). Dadurch werden eine Reihe von Signalkaskaden aktiviert, die wiederum

Zellzyklus, Transkription, Proliferation, Apoptoseinhibition, Metastasierung und Neoangiogenese initiieren.

Zur ersten Generation dieser „targeted“-Therapie zählt Gefitinib, die nachfolgende ist Erlotinib. Sie sind Tyrosinkinaseinhibitoren des EGF-Rezeptors.

Gefitinib erbrachte in 3 Studien (INTACT-1, INTACT-2 und ISEL) keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit im Vergleich zu einer herkömmlichen Kombinationstherapie, sowohl in der Erst-, Zweit-, als auch Drittlinientherapie (Giaccone et al. 2004, Herbst et al. 2004, Thatcher et al. 2005).

Erlotinib hingegen bewies seine Wirksamkeit in einer Phase-III-Studie des National Cancer Institut of Canada (NCI-C). Es wurde in der Second- und Third-Line-Therapie mit bester supportiver Behandlung (BSC) verglichen. In dieser BR.21-Studie war Erlotinib mit einer medianen Überlebenszeit von 6,7 Monaten der BSC signifikant überlegen. Ein Jahr nach Beendigung der Studienmedikation lebten noch 31% in der Erlotinibgruppe, dagegen nur 22% in der Placebogruppe (Shepherd et al. 2005). Der EGFR-Inhibitor wurde daraufhin zur Therapie in zweiter und dritter Therapielinie von der EMEA zugelassen. Die Ergebnisse waren somit auch mit denen von Docetaxel und Pemetrexed vergleichbar. Studien zum Einsatz in der First-Line-Therapie hatten bislang keinen Erfolg (Gatzemeier et al. 2004, Herbst et al. 2005).

Von den Autoren der ISEL- und INTACT-Studien wurde als Ursache für das negative Ergebnis von Gefitinib eine mangelhafte Randomisierung des Kollektivs zu Ungunsten der ISEL-Studie benannt. Doch bei weiteren Forschungen zeigte sich als mögliche Ursache für das Versagen von Gefitinib eine somatische Mutationen ERGF-Gen der Tumorzellen (Jackmann et al., 2006; Rosell et al., 2007). Die Unsicherheiten, welche Bedeutung diese Mutation hat, stellt ein Problem dar. Denn dadurch kann nicht klar definiert werden, welche prädiktiven Faktoren für die Behandlung mit EGFR-TKI entscheidend sind. So gibt es Patienten die nicht oder übermäßig stark auf die EGFR-Inhibition ansprechen. Eine Subgruppenanalyse zum Erlotinib zeigte zwar, dass asiatische Herkunft, Frauen, Nieraucher und Adenokarzinompatienten ein verlängertes Überleben unter dieser Therapie aufwiesen, die Nicht-Zugehörigkeit zu dieser Gruppe allerdings auch kein Nicht-Ansprechen zeigte.

Darin spiegelt sich erneut wieder, wie wichtig histopathologische Faktoren und immunchemische Analysen sein können und das sie mehr in den klinischen Behandlungsalgorithmus einbezogen werden müssen.

Die Hälfte der Patienten mit Adenokarzinom in der Lucas M.D. Studie wiesen eine komplette Remission der Erkrankung auf. Im Vergleich dazu sind es in der Gruppe der

Plattenepithelkarzinome weniger als ein Viertel. Die mediane Überlebenszeit war mit 466 Tagen 148 Tage länger, als bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinom. Genauso auffällig ist bei diesen Subgruppen die Anzahl der Patienten, die während und nach der Operation versterben. So ergeben sich folgende Werte: 17% der Adenokarzinomkranken sterben, im Gegensatz dazu sind es 29% von denen die histologisch ein Plattenepithelkarzinom aufweisen. Jedoch sind diese Werte auf Grund der zu geringen Patientenzahl nicht signifikant. Dennoch zeigen sie, dass sich wahrscheinlich auch in dieser Studie ein unterschiedliches Ansprechen der einzelnen histologischen Subtypen abzeichnen wird. Dazu müssten alle Patienten in dieser Hinsicht untersucht werden.

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist eine Intervention an der Ligandenbindungsstelle am EGF-Rezeptor ist Cetuximab. Dieser gegen den Rezeptor gerichteten Antikörper wurde in zwei Studien in der Kombination mit Cisplatin und Vinorelbin in der First-Line-Therapie getestet. Dabei zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 11,3 Monaten im Vergleich zur alleinigen Therapiekombination aus Cisplatin und Vinorelbin mit 10,1 Monaten (Pirker et al., 2008).

Neben der EGF-gerichteten Therapie hat es bereits eine weitere Option in die Zulassung zur Zweit- und Dritt-Linien-Therapie geschafft. Einen wichtigen Wegweiser stellt die vermehrte Angiogenese in Tumoren dar. Man weiß, dass eine erhöhte Expression von VEGF durch den Tumor ein wichtiger Parameter für eine schlechte Prognose darstellt. So konnte schon bei kolorektalen Karzinomen, Mamma- und Nierenzellkarzinomen ein Erfolg mit Inhibition der Angiogenese erzielt werden. Daraufhin wurde in der ECOG-4599-Studie die Fähigkeit des Antikörpers Bevacizumab geprüft. Es ergab sich eine signifikante Lebensverlängerung um 2,3 Monate in Kombination mit einer Standardchemotherapie. Eine weitere Phase-III-Studie konnte das zuvor erreichte Ergebnis bestätigen (AVAIL-Studie, ASCO 2007). Da sich zuvor in einer Phase-II-Studie eine lebensbedrohliche Neigung zu Hämoptysen bei Plattenepithelkarzinompatienten herausstellte, wurde eine Zulassung nur für Nicht-Plattenepithelkarzinome erteilt.

In den fortgeschrittenen Stadien ist mit den zytostatischen Möglichkeiten eine therapeutische Plateauphase erreicht worden, so dass nur noch durch neue Entwicklung anderer Substanzen eine zielgerichtete Therapieform möglich wird.

Ein interessanter Ansatz Rezidive zu verhindern ist eine so genannte Erhaltungstherapie. Die Patienten der Lucas M.D. Studie erhielten erst zum Zeitpunkt eines Rezidives eine erneute Bestrahlung oder ein Chemotherapeutikum. Auf der Tagung der amerikanischen Krebsgesellschaft wurden 2007 und 2008 neue Studien zur Erhaltungstherapie mit Docetaxel,

Pemetrexed und EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren vorgestellt. Demnach ist eine Therapie mit einer Zweierkombination nicht von Vorteil, jedoch zeigte sich ein signifikanter progressionsfreier Überlebensvorteil für eine entsprechende Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (Ciuleanu et al., 2008). Die Gemfitinib-Erhaltungstherapie zeigte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, wobei jedoch im Vergleich zu einer Erhaltungskemotherapie kein signifikanter Überlebensvorteil für das Gesamtüberleben nachweisbar war (Hida et al., 2008). Eine Therapie mit Docetaxel nach erfolgreicher Chemotherapie führte zu keiner Verlängerung des Gesamtüberlebens, zusätzlich ließ sich noch eine Zunahme der Toxizität nachweisen, weshalb die Autoren diese Art der Erhaltungstherapie nicht empfehlen (Mina et al., 2008). Außerdem geht der Trend immer mehr in Richtung einer Verminderung der Chemotherapiezyklen in der First-Line-Therapie. Nach dem Erreichen einer stabilen Erkrankung beziehungsweise einer objektiven Remission, im Sinne einer partiellen oder kompletten Remission bricht man die Kombinationsbehandlung ab. Dies ist meist nach 4 Zyklen der Fall. Damit will man zum einen eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen und zum anderen die unnötige Toxizität so gering wie möglich halten (Soon et al., 2008). Die endgültig über den Erfolg entscheidenden Ergebnisse stehen allerdings noch aus.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der zirkulierenden Tumorzellen im Blut von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom untersucht und ein Zusammenhang mit Verlauf und Prognose dieser Bronchialkarzinomart hergestellt. Die Daten der Überlebenszeiten in großen internationalen Studien konnten bestätigt werden. Ebenso konnte eine Beeinflussung des Patientenalters, des Tumorstadiums und des histologischen Typs bewiesen werden. Es zeigten sich unterschiedliche Zellzahlverläufe in den zu vergleichenden Studienarmen der Lucas M.D. Studie. Einige Ergebnisse waren auf Grund der geringen Patientenzahlen nicht signifikant, sie zeigten nur eine Tendenz. Dennoch sind diese Verläufe eindrucksvoll und sollten in einem größeren Patientengut nachgeprüft und eventuell bestätigt werden. Auch die histologische Aufarbeitung im Zusammenhang mit dem Zellzahlverlauf scheint viel versprechend zu sein. So weisen Plattenepithelkarzinome einen anderen Zellzahlverlauf und Prognose auf und sprechen wie in anderen Studien bewiesen auch anderes auf die applizierten Therapeutika an (ISEL- und INTACT-Studie).

Die Ergebnisse der Studie bestärken nur noch mehr die Notwendigkeit, die Diagnose Lungenkarzinom weiter zu erforschen und auch für momentan inoperable Stadien eine Therapieoption oder vielleicht sogar eine Heilung zu finden.

5. Literaturverzeichnis

Alam N, Shepherd A, Winton T et al. (2005) Compliance with postoperative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of National Cancer Institute of Canada and intergroup trial JBR.10 and a review of literature. *Lung Cancer* 47: 385-394

Ardizzoni A, Boni L, Sclaro T et al. (2008) Induction chemotherapy followed by thoracic irradiation with or without concurrent chemotherapy in locally advanced inoperable NSCLC: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 26: Abstract 7520

Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP et al. (2006) On behalf of the meta-analysis of Cisplatin/Carboplatin based concomitant Chemotherapy in non-small cell lung cancer (MA3-LC) group (2006) Concomitant radio-chemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 17: 473-483

Bedano PM, Neubauer M, Ansari R et al. (2006) Phase III study of Cisplatin plus Etoposide with concurrent chest radiation followed by Docetaxel versus observation in patients with stage III non-small cell lung cancer: An interim toxicity analysis of consolidation therapy. *J Clin Oncol* 24 [Suppl]: Abstract 7043

Belani C, Choy H, Bonomi P et al. (2005) Combined chemotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 25: 5883-5891

Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. *Das rote Buch: Hämatologie und internistische Onkologie*. Ecomed-Verl.-Ges., Landsberg/Lech (2002): 559

Blanco R, Solé J, Nogué M et al. (2004) Phase II multicentric study of current chemoradiation (CCR) with biweekly gemcitabine after induction chemotherapy with cisplatin and gemcitabine in unresectable stage III non small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 22 (14S): Abstract 7322

Boffetto P et al. (1999) Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 91: 803-804

Buruse K, Fukuoka M, Kawahara M et al., *J Clin Oncol* 17: 2692-2699

Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA; *Ann Thorac Surg.* 2004 Dez; 78[6]: 1903-1909

Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ et al. (2004) Circulating Tumor Cells, Disease Progression, and Survival in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* Vol. 351:781-791 (Abstract)

D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB et al. (2005) Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of published literature. *J Clin Oncol* 23: 2926-2936

Depierre A, Milleron B, Moro-Silbilot D et al. 2002; Preoperative chemother. Followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I,II,IIIA NSCLC. *J Clin Oncol* 20: 247-253

Deppermann KM, Ukena D, von Pawel J et al. (2004) Vinorelbine and carboplatin in elderly patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II study. *Ann Oncol* 15 (Suppl 3): iii183 (691P)

Douillard JY, Rosell R, Delena M et al. (2005) ANITA: Phase III adjuvant Vinorelbin and Cisplatin versus observation in completely resected (Stage I-III) non-small cell lung cancer patients: Final results after 70-month median follow-up. *J Clin Oncol* 22 [Suppl]: Abstract 7013

Eberhardt W, Wilke H, Stamatidis G et al. (1998) Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and

definitive surgery in locally advanced non-small cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 16: 622-634

ESMO Guidelines Working Group (2007) Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; Suppl. 2: 130-3

Fischer B, Fischer T, Baumann M et al. (2002) Molekulare Zielstrukturen für die Therapie des Bronchialkarzinoms. *Onkologe* 8: 494-501

Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. (2000) Randomized phase III trial of Docetaxel versus Vinorelbin or Ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 non-small cell lung cancer study group. *J Clin Oncol* 18: 2354-2362

Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A et al. (2004) Results of phase III trial of Erlotinib combined with Cisplatin and Gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22: 619, Abstract 7010

Gatzemeier U, Ardizzoni A, Horwood K et al. (2007) Erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim safety analysis of the TRUST study. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), Abstract 7645

Giaccone G, Herbst RS, Manegold C et al. (2004) Gefinitib in combination with Gemcitabine and Cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol* 22: 777-784

Ginsberg RJ et al. (1983) Modern 30 day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86: 654-658

Gridelli C, Shepherd FA (2005) Chemotherapy for elderly patients with non-small-cell lung cancer: a review of the evidence. *Chest* 128: 947-57

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. (2004) Randomized phase III trial of Pemetrexed versus Docetaxel in patients with non-small cell lung cancer perviously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 22: 1589-1597

Hardingham J. E. et al. (2000). Molecular detection of blood-borne epithelial cells in colorectal cancer patients and in patients with benign bowel disease. Int J Cancer 89(1): 8-13 (Abstract)

Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. (2004) Gefitinib in combination with Paclitaxel and Carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. J Clin Oncol 22: 785-794

Herbst RS, Prager D, Hermann R et al. (2005) TRIBUTE: a phase III trial of Erlotinib hydrochloride combined with Carboplatin and Paclitaxel chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 23: 5892-5899

Herold G et al. (2004) Innere Medizin

Hoffmann H, Bülzebruck H, Dienemann H (2002) Chirurgische Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinomes NSCLC. Onkologe 8: 425-433

Huber RM, Fentje M, Gosse H et al. (2004) Induction chemotherapy and following simultaneous radio/chemotherapy versus induction chemotherapy and radiotherapy alone in inoperable NSCLC (stage IIIA/IIIB): Update of CT/RT 99/97. J Clin Oncol [Suppl 1]: Abstract 7075

Huber RM, Thomas M (2001): PET – quo vadis, Pneumonologie 55: 361-362

IALT-Studie 2004; N Engl. J. Med. 350: 351-360

Jäckel KH (2000) Gesundheitsrisiken durch Passivrauchen. Dt Ärzteblatt 43: 2417-2422

Jackmann DM, Yeap BY, Sequist LV et al. (2006) Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small-cell lung cancer patient treated with gefitinib or erlotinib. Clin Cancer Res 12: 3908-14

Kienle P et al. (2003). Decreased Detection Rate of Disseminated Tumor Cells of Rectal Cancer Patients After Preoperative Chemoradiation. Annals of Surgery, Vol 238, No 3: 324-331

Laurent F, Montaudon M, Corneloup O (2006) CT and MRI of Lung Cancer. Respiration 73: 133-142

Le Cevalier T, Brisgand D, Soria JC et al. (2001) Long term analysis of survival in the European randomized trial comparing Vinorelbine to Vindesine/Cisplatin and Vinorelbin alone in advanced non-small cell lung cancer. Oncologist 6 [Suppl 1]: 8-11

Martini N, McComrmack P (1983) Therapy of stage III (non-metastatic disease). Semin Oncol 10: 95-100

McCaughan BC, Martini N, Bains MS et al. (1985) Chest wall invasion in carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 89: 836-841

Mina LA, Neubauer MA, Ansari RH et al. (2008) Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023--Updated results. J Clin Oncol 26: Abstract 7519

Mountain CF (1997) Revision in the international system for staging of lung cancer. Chest 111: 1710-1717

Nackerts L, Axelson KO, Brambilla E et al. (2002) Epidemiology of lung cancer: a general update. Eur Resp Rev 84: 112-121

Olaussen KA, Dunant A, Fouret P et al. (2006) DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 355: 983-91

Pachmann K, Camara O, Kavallaris A et al. (2008) Monitoring the Response of Circulating Epithelial Tumor Cells to Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Allows Detection of Patients at Risk of Early Relapse. *J Clin Oncol*, 26, No 8: 1208-1215

Pachmann K, Clement JH, Schneider CP (2005) Standardized quantification of circulating peripheral tumor cells from lung and breast cancer. *Pathophysiology, Technology Assessment and outcome study. Clin Chem & Lab Med.* 43(6):617-627

Pignon JP, Tribodet H, Sciallotti GV et al. (2006) Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized clinical trials including 4584 patients. *J Clin Oncol* 24: 366s

Pirker R, Szczesna A, von Pawel J et al. (2008) FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 26: Abstract 3

Pepe C, Hasan B, Winton TL et al. (2007) Adjuvant Vinorelbine and Cisplatin in elderly patients. National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 25: 1553-61

Reckzeh B; Merte H, Pfluger KH et al. (1996) Severe lymphozytopenia and interstitial pneumonia in patients treated with paclitaxel and simultaneous radiotherapy for NSCLC. *J Clin Oncol* 14: 1071-76

Richter M, Macchiarini P, Harringer W (2008) Allgemeine Aspekte der chirurgischen Therapie des NSCLC. *Z Herz-Thorax-Gefäßchir* 22

Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2008) Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage, Berlin

Rowell NP, O'Rourke NP (2006) Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer (Review). The Cochrane Library 2006, Issue 2

Rosell R, Daniel C, Ramlau R et al. (2004) Randomized phase II study of cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs. CV alone in first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced non-small-cell lung cancer : the "LUCAS" study. J Clin Oncol 22: 620, Abstract 7012

Rosell R, de Lena M, Carpagnano F et al. (2005) ANITA : Phase III adjuvant Vinorelbin and Cisplatin versus observation in completely resected (Stage I-III) non-small cell lung cancer patients. Lung Cancer 49 [Suppl 2]: 53

Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al. (1994) A randomised trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non small cell lung cancer. N Engl J Med 330: 153-158

Rosell R, Taron M, Sanchez JJ et al. (2007) Setting the benchmark for tailoring treatment with EGFR tyrosin kinase inhibitors. Future Oncol 3: 277-83

Roth j, fossella F, Comaki R et al. (1994) A randomised trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 86: 673-680

Rudd RM, Gower NH, Spiro SG et al. (2005) Gemcitabine plus Caboplatin versus Mitomycin, Ifosfamide and Cisplatin in patints with stage IIIB or IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. J Clin Oncol 23: 142-153

Saunders M, Dische S, Barrett A et al. (1999) Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) vs. conventional radiotherapy in NSCLC: mature data from the randomized multicentre trial. *Radiother Oncol* 52: 137-148

Sandler AB, Gray R, Brahmer J et al. (2005) Randomized phase II/III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC): an eastern cooperative oncology group (ECOG) trial-4599. *J Clin Oncol* 23: 2s, Abstract LBA4

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. (2008) Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26(21):3485-6.

Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF et al. (2008) A phase III randomized study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine-cisplatin in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up data of Ch.E.S.T. *J Clin Oncol* 26: Abstract 7508

Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) (2008): *Kompandium Internistische Onkologie*, Springer Verlag

Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T et al (2005) Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123-132

Simon G, Sharma A, Li X et al. (2007) Feasibility and efficacy of molecular analysis-directed individualized therapy in adjuvant non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25: 2741-6

Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC et al. (2001) Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of Mitomycin, Vinblastin and Cisplatin. *J Clin Oncol* 19: 1336-1343

Soria JC (2007). ERCC1-tailored chemotherapy in lung cancer. The first prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 25: 2648-9

Stathopoulou A et al. (2002). Molecular detection of cytokeratin-19-positive cells in the peripheral blood of patients with operable breast cancer: evaluation of their prognostic significance. J Clin Oncol 20(16): 3404-12 (Abstract)

Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. (2005) Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small cell lung cancer: results from a randomized, placebocontrolled, multicentre study (Iressa survival evaluation in lung cancer). Lancet 366: 1527-1537

Ukena D, Hellwig D (2005) Diagnostik des Lungenkarzinoms - PET. Der Pneumologe 2: 111-117

Uy KL, Darling G, Xu W, Yi QL, De Perrot M, Pierre AF, Waddell TK, Johnston MR, Bezjak A, Shepherd FA, Keshavjee S (2007) Improved results of induction chemoradiation before surgical intervention for selected patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 134(1): 188-93

Wada H et al. (1998) Thirty day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 115: 70

Watanabe Y, Shimizu J, Oda M (1991) Results of Surgical Treatment in Patients with stage IIIB non-small cell lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg 39: 50-54

Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH et al. (1990) Hypersensitivity reaction from Taxol. 8: 1263-1268

Xenidis N et al. (2003). Peripheral blood circulating cytokeratin-19 mRNA-positive cells after the completion of adjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. Ann Oncol 14(6): 849-55 (Abstract)

Xenidis N, Ignatiadis M, Apostolaki S et al. (2009) Cytokeratin-19 mRNA-Positive Circulating Tumor Cells After Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Breast Cancer. J Clin Oncol 27(13): 2177-2184

6. Anhang

6.1 Therapiepläne der Lucas M.D. Studie mit dem Amendment 5

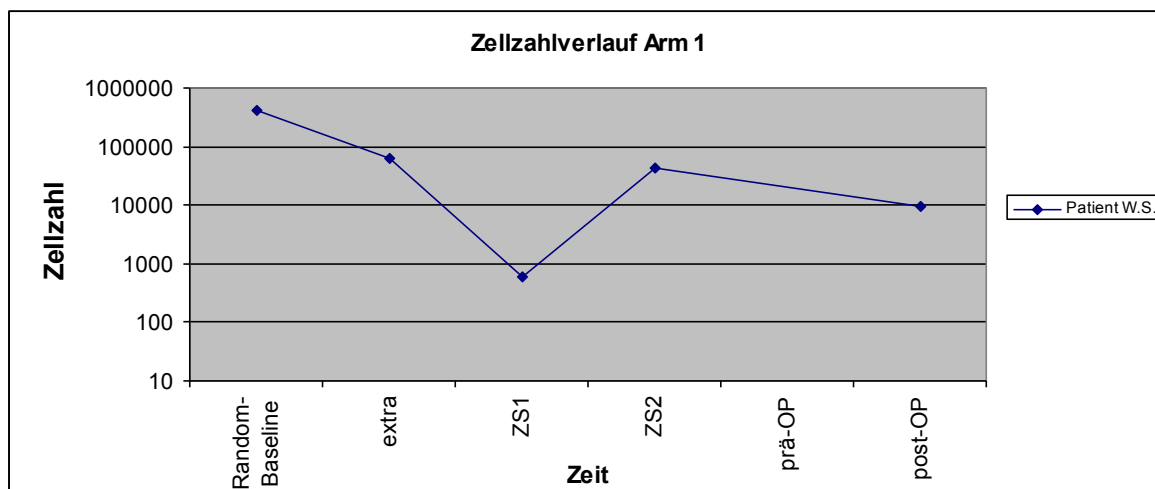
6.1.1 Therapieplan alleinige Chemotherapie

- Paclitaxel (Taxol[®]) 225 mg/m² als intravenöse Infusion über drei Stunden
- Carboplatin Target-AUC=6 (nach Calvert) als 30-Minuten-Infusion am Tag 1 (nach Ende der Paclitaxel-Infusion)
- Wiederholung am Tag 22/43

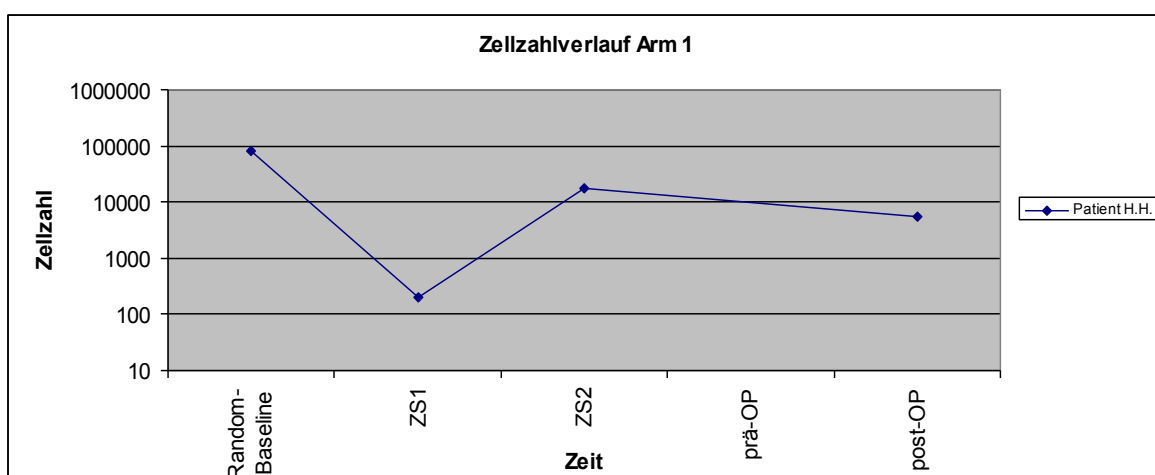
6.1.2 Therapieplan Chemoradiotherapie

- Paclitaxel (Taxol[®]): 50 mg/m² als intravenöse Infusion über drei Stunden am Tag 1, 8, 15
- Carboplatin (C): Target-AUC=2 (nach Calvert) als 30-Minuten-Infusion am Tag 1, 8, 15 (eine vierte Applikation am Tag 22 ist unter Beachtung der hämatologischen und nichthämatologischen Toxizität möglich)
- Die Bestrahlung erfolgt zweimal täglich mit einer Dosis von jeweils 1,5 Gy 5 Tage die Woche

6.2. Zusätzliche Diagramme



Zellzahlverlauf eines Patienten des Armes 1 im Tumorstadium IIIA, Tod postoperativ



Zellzahlverlauf eines Patienten des Armes 1 im Tumorstadium IIIB, Tod postoperativ

6.3 Danksagung

Ich bedanke mich insbesondere bei Frau Prof. Dr. med. Katharina Pachmann für die freundliche Überlassung meines Themas, für die liebevolle und hilfreiche Unterstützung bei der Recherche, der Forschung und dass sie mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Sie ermöglichte mir nicht nur die labortechnischen Rahmenbedingungen, sondern war allzeit zu einer Diskussion und Beantwortung all meiner Fragen bereit. In diesem Zusammenhang möchte ich mich ebenfalls rechtherzlich bei allen Mitarbeitern des Onkologischen Forschungslabors, insbesondere bei Frau Conny Jörke und Dana Hüttig bedanken. Auch sie standen mir besonders zu Beginn mit viel Liebe und Geduld bei meinen Fragen mehr als einmal schulterklopfend und aufmunternd zur Seite.

Weiterhin möchte ich mich bei der Zentralklinik Bad Berka, bei Herrn Assoc. Prof. Dr. R. Bonnet und Herrn Dr. med. Schneider für die Patientendaten aus der Lucas M.D. Studie und für die Bereitstellung der Proben und damit für die Grundlage meiner Arbeit bedanken.

Schließlich möchte ich mich auch bei meiner Familie von ganzem Herzen bedanken. Meiner Mutter, Elfriede Landsiedel, danke ich für die liebevolle Unterstützung während meines Studiums, für die Schulter zum Anlehnen und ihre aufmunternden Worte. Bei meinem Vater, Dr. med. vet. Uwe Landsiedel, möchte ich mich bedanken, er weckte in mir schon früh die Liebe zur Naturwissenschaft und ließ mich zu dem werden, was ich heute bin. Auch bei meinen Geschwistern, Ramona und Viola möchte ich mich hier bedanken, weil sie in all den Jahren immer für mich da waren.

Meiner engsten Freundin, Caterina Reuchsel, gilt großer Dank, sie stand mir immer mit liebevollen Worten anspornend zur Seite und förderte so den Abschluss dieser Arbeit.

6.4 Lebenslauf

Anja Landsiedel

Albin-Wille-Strasse 15
99752 Bleicherode

Geboren am: 04. August 1981 in Nordhausen

Familienstand: ledig

Schulausbildung

1992 - 2000 Friedrich-Schiller-Gymnasium in Bleicherode

21. Juni 2000 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Abitur) mit der Gesamtnote sehr gut (1,4)

Studium

10/ 2000 - 09/ 2002 Vorklinisches Studium an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena

09/ 2002 Physikum mit der Gesamtnote 2,6

10/ 2002 – 09/ 2005 Klinische Studium an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena

09/ 2005 2. Staatsexamen mit der Gesamtnote 2,6

10/ 2005 – 09/ 2006 Praktisches Jahr

11/ 2006 3. Staatsexamen mit der Gesamtnote 1,0

Beruf

01/ 2007 – 08/ 2012 Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe in der Frankenwaldklinik in Kronach

09 / 2012 – 10/ 2012 Freiwilligenarbeit in einer ambulanten Geburtsklinik in Accra, Ghana

seit 11/ 2012 Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe im Südharzkrankenhaus Nordhausen

Weitere Qualifikationen

Sprachkenntnisse: gute Englischkenntnisse in Wort und Schrift, Französisch

EDV-Kenntnisse: MS-Windows, SPSS

Interessen

Sport Lesen

Anja Landsiedel

6.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau Prof. K. Pachmann, Dr. K. P. Schneider die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen habe und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wissenschaftlichen Teil ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Bleicherode, am 13.02.2013

Anja Landsiedel